

Präorganisierte Bindedomänen

zur molekularen Erkennung über vier Wasserstoffbrücken



Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Jörg Taubitz

Kiel 2007

Referent: Prof. Dr. Ulrich Lüning

Korreferentin: Prof. Dr. Thisbe K. Lindhorst

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Mai 2007

Zum Druck genehmigt: Kiel, den 2.Mai 2007

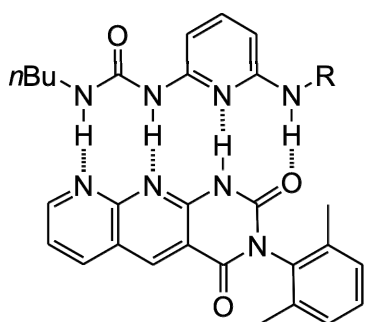
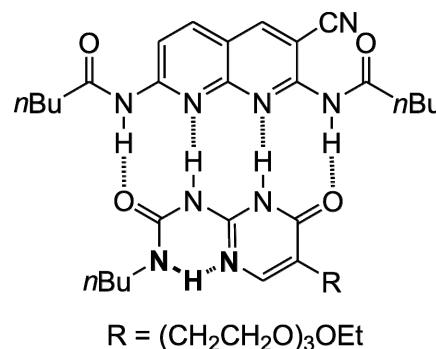
Prof. Dr. Jürgen Grotemeyer, Dekan

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von
Herrn Prof. Dr. Ulrich Lüning am Otto Diels-Institut für Organische Chemie
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
in der Zeit von April 2004 bis März 2007 angefertigt.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Moleküle mit spezifischen Bindedomänen zur Bildung von Wirt-Gast-Komplexen über vier Wasserstoffbrückenbindungen (D = Donor, A = Akzeptor) synthetisiert. Die Assoziationskonstanten K_{ass} wurden durch ^1H -NMR-Titration und Isothermale Titrations-Kalorimetrie (ITC) bestimmt.

DAAD•ADDA-Komplexe. Durch den gezielten Einbau einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung wurde ein Rezeptor mit einer Präorganisation der ADDA-Binde-domäne synthetisiert. Dieser zeigte in Wirt-Gast-Komplex-Untersuchungen eine Steigerung der Assoziationskonstanten von $K_{\text{ass}} = 2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ (für ADDA-Bausteine ohne Präorganisation) auf $K_{\text{ass}} = 1.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$.



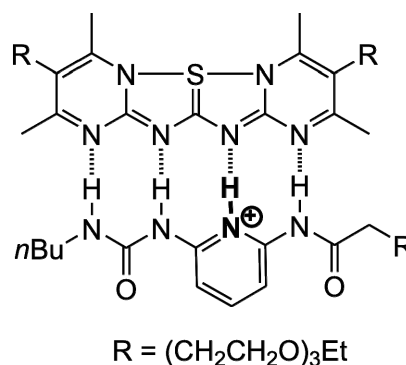
R	K_{ass}
NH_2	120 M^{-1}
H	390 M^{-1}
$(\text{CO})\text{CH}_2\text{R}$	870 M^{-1}

$\text{R} = (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{Et}$

K_{ass} erreicht. Der Einsatz von Amid-Gruppen (statt Amino-Gruppen) für Donoren bewirkt eine Steigerung von K_{ass} um den Faktor 6.5.

AAAA•DDDD-Komplex. Als AAAA-Baustein wurde ein gutlösliches Sulfuran synthetisiert. Der komplementäre DDDD-Baustein wurde durch Protonierung des DDAD-Bausteins erhalten.. Die verhältnismäßig geringe Assoziationskonstante ($K_{\text{ass}} = 525 \text{ M}^{-1}$) kann unter anderem durch eine geringe Präorganisation des DDDD-Bausteins und sterische Wechselwirkung der Substituenten untereinander erklärt werden.

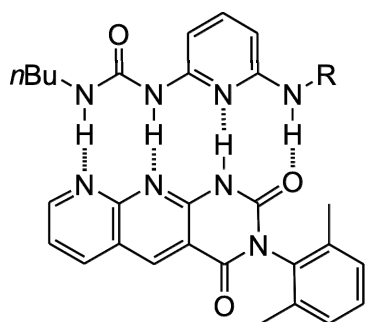
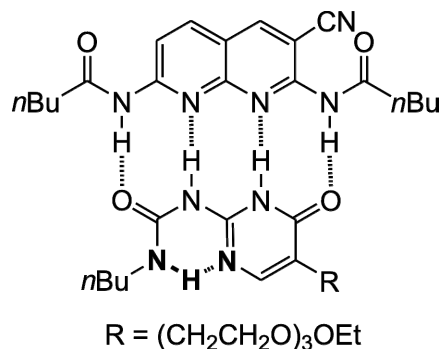
DDAD•AADA-Komplexe. Durch Verwendung des DDAD-Bausteins mit einem löslichkeitsfördernden Polyether-Substituenten wurde im Vergleich zum schwerlöslichen DDAD-Baustein (mit Methyl-Substituent) eine Steigerung von



Abstract

In this work, molecules were synthesized which contain specific binding sites to form host-guest complexes via four hydrogen bonds (D = donor, A = acceptor). The binding constants K_{ass} were determined by ^1H NMR titration and isothermal titration calorimetry (ITC).

DAAD•ADDA complexes. By using a specifically designed intramolecular hydrogen bond, a preorganized ADDA receptor was synthesized. With the appropriate counterpart, the host-guest formation was strengthened and found to be $K_{\text{ass}} = 1.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ (in contrast to an ADDA receptor without preorganisation with $K_{\text{ass}} = 2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$).



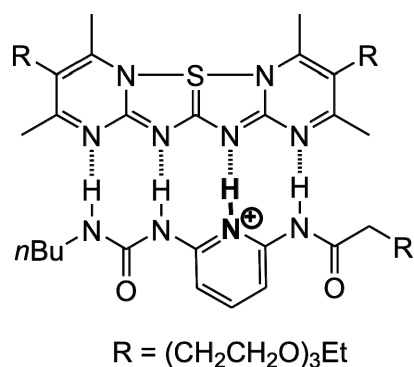
R	K_{ass}
NH_2	120 M^{-1}
H	390 M^{-1}
$(\text{CO})\text{CH}_2\text{R}$	870 M^{-1}

$\text{R} = (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{Et}$

DDAD•AADA complexes. A polyether substituent was used to enhance the solubility of a DDAD receptor. The binding constant of the host-guest complex formation was found to be larger using a DDAD partner with

improved solubility compared to the partner with low solubility. Insertion of an amid group as a donor (instead of an amino group) into the DDAD motif increases the binding constant by the factor of 6.5.

AAAA•DDDD complex. Protonation of the DDAD motif resulted in the formation of a DDDD pattern. As the AAAA counterpart, a soluble sulfurane was synthesized. The rather small binding constant ($K_{\text{ass}} = 525 \text{ M}^{-1}$) can be explained by the lack of preorganisation of the DDDD motif and steric hindrance.



Danksagung

Herrn Prof. Dr. Ulrich Lüning möchte ich an dieser Stelle für die zahlreichen fachlichen Diskussionen und Hilfestellungen zum Thema und für den Freiraum, den er mir beim Anfertigen dieser Arbeit gewährt hat, sowie für die schöne Zusammenarbeit danken.

Den Mitarbeitern des Arbeitskreises Lüning gebührt besonders mein Dank, da sie mir bei vielen Problemen meiner Arbeit mit Rat und Tat zur Seite standen. Für das Ausmerzen der Fehler in dieser Arbeit möchte ich mich bei Cornelia Renner und Christian Glockner bedanken. Markus Luft danke ich für die unzähligen Synthesestufen, die er für mich durchgeführt hat.

Bei den Mitarbeitern aus den Arbeitskreisen Herges, Krüger und Lindhorst und bei den Institutsangestellten möchte ich mich recht herzlich für das nette Arbeitsklima und die Hilfe bei vielen Fragen und Problemen bedanken.

Bei Herrn Dr. C. Wolff möchte ich mich für die Interpretation meiner NMR-Spektren sowie die daraus folgenden Diskussionen recht herzlich bedanken. Vielen Dank auch an die Mitarbeiter der Analytik-Abteilung für die Aufnahme unzähliger NMR- und Massenspektren. Vielen Dank an Gitta Kohlmeyer-Yilmaz für die hilfreiche Unterstützung bei den NMR-Titrationen!

Vielen Dank besonders an Catrin Goeschen, die mir viel Arbeit abgenommen hat und mir das wunderschöne Bild des Kalorimeters gemalt hat.

Bei meinem mehrjährigen Laborkollegen Dr. Timo Liebig möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit, die gute und laute Musik im Labor und die fachlichen Diskussionen und Anregungen zu meiner Arbeit bedanken.

Ole Winkelmann danke ich für die Generierung von Laufmittel-Mischungs-Verhältnissen, für die Bedienung der (Mono-)Musikanlage, für „saubere“ Reagenzgläser, für etliche Diskussionen (obwohl er nie wusste, ob es jetzt um Pyrimidin, Pyrimidon, Pyrimidindion oder was auch immer ging) und dafür, dass wir uns beide gegenseitig hochgradig motivierten, was ebenfalls zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat. Es hat mir richtig viel Spaß gemacht, mit Dir im Labor zu arbeiten! Danke, Ole!

Verzeichnis verwendeter Abkürzungen

A	Wasserstoffbrücken-Akzeptor
Ar	Aryl
COSY	correlated spectroscopy
D	Wasserstoffbrücken-Donator
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry
GC	Gaschromatographie
HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
HRMS	high resolution mass spectrometry
HSQC	hetero single quantum correlation
Im	Imidazol
ITC	Isothermale Titrationskalorimetrie
K_{ass}	Assoziationskonstante in Chloroform, wenn nicht anders angegeben
LDA	Lithiumdiisopropylamid
MALDI	matrix assisted laser desorption/ionization
NMR	nuclear magnetic resonance
NOESY	nuclear overhauser enhancement spectroscopy
Pym	Pyrimidin
REMPI	resonance enhanced multiphoton ionisation
ReTOF-MS	reflectron time-of-flight mass spectrometry
rpm	revolutions per minute
TEBA	Benzyltriethylammoniumchlorid
THF	Tetrahydrofuran
TP	Temperaturprogramm

Inhaltsverzeichnis

THEORETISCHER TEIL

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Supramolekulare Chemie.....	1
1.1.1	Molekulare Erkennung.....	1
1.1.2	Selbstaggregation („self-assembly“).....	2
1.2	Die Wasserstoffbrückenbindung in der Supramolekularen Chemie.....	2
1.2.1	Theoretische Beschreibung der Wasserstoffbrückenbindung.....	3
1.2.2	Die Stärke von Wasserstoffbrückenbindungen.....	4
1.2.3	Nachweismethoden für Wasserstoffbrückenbindungen.....	5
1.2.4	Die Wasserstoffbrückenbindungen in biologischen Systemen.....	6
1.2.5	Informationsgehalt und Stabilität von Wasserstoffbrückenbindungen.....	8
1.3	Supramolekulare Aggregate durch Wasserstoffbrückenbindungen.....	9
1.3.1	Assoziat von Bausteinen mit Bindedomänen.....	9
1.3.2	Primäre und sekundäre Wechselwirkungen bei Wasserstoffbrückenbindungen.....	14
1.3.3	Abschätzung der Stabilität von Wirt-Gast-Komplexen.....	15
1.3.4	Die „Meiersche H-Brücke“.....	17
1.3.5	Tautomerie.....	19
1.3.6	Löslichkeitsfördernde Substituenten.....	20
1.3.7	Veränderung des Musters einer Bindedomäne durch Protonierung.....	21
2	AUFGABENSTELLUNG.....	23

3 SYNTHESSEN	29
3.1 DAAD-Bausteine	29
3.1.1 3-Cyano-2,7-bis(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (11)	29
3.1.2 2,7-Bis(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (19)	31
3.1.3 2,7-Dibutylamino-1,8-naphthyridin (21)	34
3.2 ADDA-Bausteine	35
3.2.1 Nichtversteifte, symmetrisch substituierte Harnstoffe	35
3.2.1.1 <i>N,N'</i> -Dipyrid-2-yl-harnstoff (25)	36
3.2.1.2 <i>N,N'</i> -Dipyrid-2-yl-thioharnstoff (29)	39
3.2.2 Versteifte, symmetrisch substituierte Harnstoffe	40
3.2.2.1 <i>N,N'</i> -Bis(4-phenyl-3 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-harnstoff (43)	42
3.2.2.2 <i>N,N'</i> -Bis{4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenyl]-3 <i>H</i> -imidazol-2-yl}-harnstoff (55)	47
3.2.3 Versteifte, unsymmetrisch substituierte Harnstoffe	53
3.2.3.1 <i>N</i> -[5,5-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-4,6-dion-2-yl]- <i>N'</i> -(<i>n</i> -butyl)-harnstoff (65)	54
3.2.3.2 <i>N</i> -Butyl- <i>N'</i> -[5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-4-(3 <i>H</i>)-on-2-yl]-harnstoff (74)	57
3.3 DDAD-Bausteine	60
3.3.1 <i>N</i> -(6-Amino-2-pyridyl)- <i>N'</i> -(<i>n</i> -butyl)-harnstoff (76)	60
3.3.2 <i>N</i> -(6-Acetylamino-2-pyridyl)- <i>N'</i> -(<i>n</i> -butyl)-harnstoff (78)	61
3.3.3 <i>N</i> -(<i>n</i> -Butyl)- <i>N'</i> -[6-(5,8,11-trioxatridecanoylamino)-2-pyridyl]-harnstoff (81)	61
3.3.4 Protoniertes Naphthyridin (19 + H ⁺)	62
3.4 AADA-Baustein 3-(2,6-Dimethylphenyl)-pyrimido[4,5- <i>b</i>]-1,8-naphthyridin-2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (92)	63
3.5 AAAA-Bausteine	66
3.5.1 2,4,8,10-Tetramethyl-6λ ⁴ -pyrimido-[1,2:2,3]-[1,2,4]-thiadiazolo-[1,5:1,5][1,2,4]-thiadiazolo-[2,3:1,2]-pyrimidin (100)	67

3.5.2	3,9-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-2,4,8,10-tetramethyl-6 λ^4 -pyrimido-[1,2:2,3]-[1,2,4]-thiadiazolo-[1,5:1,5][1,2,4]-thiadiazolo-[2,3:1,2]-pyrimidin (107)	68
3.6	DDDD-Baustein (81 + H^+) durch Protonierung des Pyridin-Harnstoffs 81	72
3.7	DDA-Baustein <i>N</i> -(<i>n</i> -Butyl)- <i>N'</i> -(2-pyridyl)-harnstoff (108)	72
4	METHODEN ZUR UNTERSUCHUNG VON WIRT-GAST-KOMPLEXEN	73
4.1	^1H -NMR-Titration	74
4.1.1	Theoretische Grundlagen	74
4.1.2	Durchführung einer ^1H -NMR-Titration	77
4.2	Isothermale Titrations-Kalorimetrie	78
4.2.1	Theoretische Grundlagen	78
4.2.2	Geräteaufbau	81
4.2.3	Durchführung einer ITC-Messung	84
5	ERGEBNISSE DER WIRT-GAST-KOMPLEX-UNTERSUCHUNGEN	89
5.1	Ergebnisse der ^1H -NMR-Titrationen	89
5.1.1	DAAD•ADDA-Komplexe	89
5.1.2	DDAD•AADA-Komplexe	90
5.1.3	AAAA•DDDD-Komplex	91
5.2	Ergebnisse der Isothermalen Titrations-Kalorimetrie	91
5.2.1	DAAD•ADDA-Komplexe	92
5.2.2	DDAD•AADA-Komplexe	92
5.2.3	AAAA•DDDD-Komplex	93
5.3	Diskussion der Messergebnisse	93
5.3.1	DAAD•ADDA-Komplexe 11•25 und 19•25	93
5.3.2	DAAD•ADDA-Komplex 21•25	95
5.3.3	DAAD•ADDA-Komplex 11•29	96
5.3.4	DAAD•ADDA-Komplex 11•65	97
5.3.5	DAAD•ADDA-Komplex 11•74	100
5.3.6	DDAD•AADA-Komplexe 81•92 und 78•92	103

5.3.7 DDAD•AADA-Komplex 76•92 und DDA•AADA-Komplexe 108•92 und 109•92	104
5.3.8 DDAD•AADA-Komplex (19+H⁺)• 92	107
5.3.9 AAAA•DDDD-Komplex 107•(81+H⁺)	108
5.4 Zusammenfassung der Messergebnisse.....	112
5.4.1 Polarisierung der Donor-Gruppe	112
5.4.2 Steigerung der Löslichkeit von Bausteinen für Wirt-Gast-Komplexe.....	112
5.4.3 Krümmung von Bindedomänen.....	113
5.4.4 Sterische Einflüsse von Substituenten	114
5.4.5 Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen	115
5.4.6 Änderung des Bindedomänen-Musters durch Protonierung.....	115
5.4.7 Isothermale Titrations-Kalorimetrie (ITC)	116
6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	119
6.1 Der Wirt-Gast-Komplex DAAD•ADDA	119
6.2 Der Wirt-Gast-Komplex DDAD•AADA	122
6.3 Der Wirt-Gast-Komplex AAAA•DDDD.....	126
6.4 Vergleich von ¹ H-NMR-Titration und ITC	128

EXPERIMENTELLER TEIL

7 VERWENDETE GERÄTE UND SUBSTANZEN	131
7.1 Adsorbentien	131
7.2 Chemikalien	131
7.3 Computerprogramme	133
7.4 Geräte	133
7.5 Lösungsmittel.....	134

8 SYNTHESSEN.....	135
8.1 Das acylierte und unsymmetrische Naphthyridin (11) als DAAD-Baustein.....	135
8.1.1 2,6-Bis(pivaloylamino)-pyridin (4).....	135
8.1.2 2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (7).....	135
8.1.3 2,7-Diamino-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (9).....	136
8.1.4 3-Cyano-2,7-bis(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (11).....	137
8.2 Das acylierte und symmetrische Naphthyridin (19) als DAAD-Baustein.....	138
8.2.1 2-Amino-7-hydroxy-1,8-naphthyridin-hydrogensulfat (13).....	138
8.2.2 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (14).....	138
8.2.3 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (15).....	139
8.2.4 2,7-Diamino-1,8-naphthyridin (17).....	139
8.2.5 2,7-Bis(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (19).....	140
8.3 Das alkylierte und symmetrische 2,7-Dibutylamino- 1,8-naphthyridin (21) als DAAD-Baustein	141
8.4 Symmetrischer Dipyridyl-Harnstoff (25) als ADDA-Baustein.....	142
8.4.1 2-(Ethoxycarbonylamino)-pyridin (24).....	142
8.4.2 <i>N,N'</i> -Dipyrid-2-yl-harnstoff (25).....	143
8.5 Symmetrischer Dipyridyl-Thioharnstoff (29) als ADDA-Baustein	143
8.5.1 2-(Methylthiothiocarbonylamino)-pyridin (28).....	143
8.5.2 <i>N,N'</i> -Dipyrid-2-yl-thioharnstoff (29)	144
8.6 Symmetrischer Diimidazolyl-Harnstoff (43) als ADDA-Baustein	145
8.6.1 2-Brom-1-phenylethanon (36).....	145
8.6.2 <i>N</i> -Acetylguanidin (38).....	146
8.6.3 2-(Acetylamino)-4-phenyl-3 <i>H</i> -imidazol (39)	146
8.6.4 2-Amino-4-phenyl-3 <i>H</i> -imidazol-hydrochlorid (33 ·HCl)	147
8.6.5 2-Amino-3- <i>tert</i> -butoxycarbonyl-5-phenyl-imidazol (41)	148
8.6.6 <i>N,N'</i> -Bis(5-phenyl-3 <i>H</i> -imidazol-2-yl)-harnstoff (43)	149
8.7 Symmetrischer und gut löslicher Diimidazolyl-Harnstoff (55) als ADDA-Baustein.....	150
8.7.1 4-Methyl-1-benzolsulfonsäure-(3,6,9-trioxaundecyl)-ester (47)	150
8.7.2 1-[4-(1,4,7,10-Tetraoxadodecyl)-phenyl]-ethanon (49).....	151

8.7.3	4-(Dimethylamino)-pyridinium-tribromid (51)	152
8.7.4	2-Brom-1-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-phenyl]-ethanon (52)	152
8.7.5	2-(Acetylamino)-4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-phenyl]- 3 <i>H</i> -imidazol (53)	153
8.7.6	2-Amino-4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-phenyl]-3 <i>H</i> -imidazol (54)	155
8.7.7	<i>N</i> -(Ethoxycarbonyl)-guanidin (56)	156
8.7.8	2-(Ethoxycarbonylamino)-4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-phenyl]- 3 <i>H</i> -imidazol (57)	156
8.8	Unsymmetrischer Pyrimidindion-Harnstoff (65) als ADDA-Baustein	157
8.8.1	1-Iod-3,6,9-trioxaundecan (61)	157
8.8.2	2,2-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-malonsäurediethylester (62)	158
8.8.3	2-Amino-5,5-bis(3,6,9-trioxaundecyl)-(1 <i>H</i> , 5 <i>H</i>)-pyrimidin-4,6-dion (63)	159
8.8.4	<i>N</i> -[5,5-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-4,6-dioxo- 1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl]- <i>N'</i> -(<i>n</i> -butyl)-harnstoff (65)	160
8.9	Unsymmetrischer Pyrimidinon-Harnstoff (74) als ADDA-Baustein	162
8.9.1	2-(3,6,9-Trioxaundecyl)-malonsäurediethylester (67)	162
8.9.2	2-(3,6,9-Trioxaundecyl)-malonsäure (68)	163
8.9.3	5,8,11-Trioxatridecansäure (69)	164
8.9.4	5,8,11-Trioxatridecansäureethylester (70)	164
8.9.5	2-Formyl-5,8,11-trioxatridecansäureethylester (72)	166
8.9.6	2-Amino-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-4-(3 <i>H</i>)-on (73)	167
8.9.7	<i>N</i> -Butyl- <i>N'</i> -[5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-4-(3 <i>H</i>)-on-2-yl]- harnstoff (74)	168
8.10	Unsymmetrischer <i>N</i> -(6-Amino-2-pyridyl)- <i>N'</i> -(<i>n</i> -butyl)-harnstoff (76) als DDAD-Baustein	169
8.11	Unsymmetrischer und acylierter <i>N</i> -(6-Acetylamino-2-pyridyl)- <i>N'</i> -(<i>n</i> -butyl)-harnstoff (78) als DDAD-Baustein	170
8.12	Löslicher, unsymmetrischer und acylierter 6-Amino-2-pyridyl- harnstoff (81) als DDAD-Baustein	171
8.12.1	5,8,11-Trioxatridecansäurechlorid (80)	171
8.12.2	<i>N</i> -(<i>n</i> -Butyl)- <i>N'</i> -[6-(5,8,11-trioxatridecanoylamino)- 2-pyridyl]-harnstoff (81)	172

8.13	Pyrimido[4,5- <i>b</i>]-naphthyridin-Derivat (92) als AADA-Baustein	174
8.13.1	2-Aminopyridin-3-carbaldehyd (86)	174
8.13.2	<i>N</i> -(2,6-Dimethylphenyl)-cyanacetamid (89)	174
8.13.3	2-Amino-3-[<i>N</i> -(2,6-dimethylphenyl)-aminocarbonyl]- 1,8-naphthyridin (90)	175
8.13.4	2-(Ethoxycarbonylamino)-3-[<i>N</i> -(2,6-dimethylphenyl)- aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (91)	175
8.13.5	3-(2,6-Dimethylphenyl)-pyrimido[4,5- <i>b</i>]-1,8-naphthyridin- 2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-dion (92)	176
8.14	Sulfuran (100) als AAAA-Baustein	176
8.14.1	2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin (96)	176
8.14.2	<i>N,N'</i> -Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-thioharnstoff (98)	177
8.14.3	2,4,8,10-Tetramethyl-6λ ⁴ -pyrimido-[1,2:2,3]-[1,2,4]-thiadiazolo- [1,5:1,5][1,2,4]-thiadiazolo-[2,3:1,2]-pyrimidin (100)	178
8.15	Lösliches Sulfuran (107) als AAAA-Baustein	178
8.15.1	3-(3,6,9-Trioxaundecyl)-pentan-2,4-dion (102)	178
8.15.2	2-Amino-4,6-dimethyl-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin (105)	180
8.15.3	<i>N,N'</i> -Bis[4,6-dimethyl-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-2-yl]- thioharnstoff (106)	181
8.15.4	3,9-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-2,4,8,10-tetramethyl-6λ ⁴ -pyrimido-[1,2:2,3]- [1,2,4]-thiadiazolo-[1,5:1,5][1,2,4]-thiadiazolo-[2,3:1,2]-pyrimidin (107)	182
8.16	Unsymmetrischer <i>N</i> -(<i>n</i> -Butyl)- <i>N'</i> -(2-pyridyl)-harnstoff (108) als DDA-Baustein	183
9	MESSPROTOKOLLE DER WIRT-GAST-KOMPLEX-UNTERSUCHUNGEN	185
9.1	DAAD•ADDA 11•25	186
9.2	DAAD•ADDA 19•25	187
9.3	DAAD•ADDA 21•25	188
9.4	DAAD•ADDA 11•29	189
9.5	DAAD•ADDA 11•65	190
9.6	DAAD•ADDA 11•74	191

9.7 DDAD•AADA 81•92	192
9.8 DDA•AADA 108•92	193
9.9 DDAD•AADA 76•92	193
9.10 DDA•AADA 108•92	193
9.11 DDAD•AADA (19+H ⁺)•92.....	194
9.12 AAAA•DDDD 107•(81+H ⁺).....	195

10 LITERATURVERZEICHNIS	197
--------------------------------------	------------

Theoretischer Teil

1 Einleitung

1.1 Supramolekulare Chemie

Die Supramolekulare Chemie^{1,2} beschäftigt sich mit den Strukturen und Funktionen von organisierten, komplexen Assoziaten, den sogenannten supramolekularen Aggregaten. Diese werden aus zwei oder mehr molekularen Spezies gebildet und über zwischenmolekulare Kräfte zusammengehalten. Im Jahre 1987 wurden Pedersen, Lehn und Cram für ihre Arbeiten auf dem Gebiet der Supramolekularen Chemie mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet^{3,4,5}.

In der Supramolekularen Chemie wird unter anderem versucht, eine tiefere Einsicht in die Natur der molekularen Erkennung und der Selbstaggregation⁶ zu erhalten. Dadurch soll ein besseres Verständnis für die Prozesse in der belebten Natur (DNA-Replikation, Proteinfaltung, Katalyse, Regulation, Signaltransduktion, ...) erhalten werden. Die für diese grundlegenden Vorgänge notwendige Präzision ist das Ergebnis einer hochspezifischen molekularen Wechselwirkung, der molekularen Erkennung zwischen Molekülen. Weiterhin dient die Erforschung der molekularen Erkennung dazu, einen Zugang zu verbesserten Katalysatoren, neuen analytischen Methoden und neuen Materialien mit möglichst maßgeschneiderten Eigenschaften zu erhalten.

1.1.1 Molekulare Erkennung

Das Ereignis der molekularen Erkennung tritt auf, wenn ein Wirt-Molekül fähig ist, mit einem bestimmten Gast-Molekül aus einer Mischung von Molekülen mit ähnlichen Eigenschaften einen stabilen Wirt-Gast-Komplex zu bilden. Dieser Prozess kann über Wasserstoffbrückenbindungen, hydrophobe oder elektrostatische Wechselwirkungen stattfinden. Ein großer Durchbruch in dem Bereich der molekularen Erkennung gelang Pedersen⁷ im Jahre 1967 durch die Synthese von Kronenethern, die selektiv bestimmte Kationen erkennen können.

Auf molekularen Erkennungsprozessen beruhen beispielsweise unser Immunsystem und die Wirkungsweise von Arzneimitteln. So weist das Antibiotikum Vancomycin^{8,9} einen einzigartigen Wirkungsmechanismus auf: Es wechselwirkt nicht mit Enzymen oder der DNA, sondern erkennt sequenzselektiv eine Dipeptid-Einheit, welche für die Quervernetzung der bakteriellen Zellwand unerlässlich ist. Vancomycin bildet mit der Dipeptid-Einheit einen supramolekularen Komplex, der den Zugriff des in der Biosynthese nachfolgenden Enzyms auf die Dipeptid-Einheit unmöglich macht. Daher kommt es zur Beschädigung der Zellwand des Bakteriums und zu einem Wassereinstrom, bis das Bakterium platzt.

1.1.2 Selbstaggregation („self-assembly“)

Unter Selbstaggregation wird die spontane Assoziation von Molekülen unter Ausbildung stabiler, geordneter Strukturen aufgrund schwacher, nichtkovalenter Bindungen verstanden. Die Stabilität der Strukturen basiert auf der großen Anzahl inter- aber auch intramolekular neugebildeter, nichtkovalenter Bindungen. Durch die Ausbildung geordneter Aggregate werden zahlreiche Freiheitsgrade (besonders Translations- und Rotationsfreiheitsgrade) eingefroren, und es resultiert eine Abnahme der Entropie des Moleküls. Der Zuwachs an Entropie in der Umgebung des Moleküls führt zur Verringerung der Freien Enthalpie ΔG des gesamten molekularen Systems, was letztendlich die Triebkraft zur Selbstaggregation darstellt.

Die Selbstaggregation ist ein reversibler Vorgang, der unter Ausnutzung nichtkovalenter Wechselwirkungen zu einem thermodynamisch stabilen Produkt führt^{10,11}. Die aus den beteiligten Wechselwirkungen (beispielsweise: van-der-Waals-Kräfte, π - π -Stapel-Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen) resultierende Reversibilität sorgt, besonders während der Aggregation, dafür, dass Zwischen- und Endprodukte als Teil eines thermodynamischen Gleichgewichtes vorliegen. Dadurch können fehlerhafte oder falsch eingebaute Bestandteile eliminiert werden, da sie andernfalls zu energetisch höher liegenden Produkten führen würden. Bei richtiger Balance zwischen Stabilität und Labilität kann ein Selbstorganisationsprozess also selbstkorrigierend sein. Ein natürliches Beispiel für Selbstorganisation sind die Membranen lebender Zellen, in denen die beteiligten Lipidmoleküle durch hydrophobe Wechselwirkungen zu ausgedehnten zweidimensionalen Aggregaten zusammentreten. Diese sind durch den dynamischen Charakter der Assoziation zur ständigen Umorganisation und sogar zur Selbstheilung von Störungen fähig.

1.2 Die Wasserstoffbrückenbindung in der Supramolekularen Chemie

Die besonderen Eigenschaften des Wassers, beispielsweise der sehr hohe Siedepunkt, die Dichteanomalie, die große Oberflächenspannung und die große Verdampfungsenthalpie, beruhen auf der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen. Auch sind die meisten natürlichen organischen Bausteine wie Kohlenhydrate, Aminosäuren und Nucleinsäuren reichhaltige Quellen von Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren. Die Wasserstoffbrückenbindung ist neben der Koordinativen Bindung die stärkste Form unter den zwischenmolekularen, nichtkovalenten Wechselwirkungen, welche bei organischen Verbindungen sowohl intra- als auch intermolekular auftreten kann.

Im Jahre 1892 berichtete Nernst¹² über schwache Wechselwirkungen zwischen Molekülen mit Hydroxyl-Gruppen. Etwa zehn Jahre später wurde diese Wechselwirkung von Werner¹³ in seinem Konzept der Nebenvalenz aufgenommen, und Mitte der 1930er Jahre wurde von Huggins¹⁴ die Bezeichnung „Wasserstoffbrückenbindung“ vorgeschlagen. Heute ist die Wasserstoffbrückenbindung eine der wichtigsten nichtkovalenten molekularen Wechselwirkungen, die nicht nur in biologischen Systemen (beispielsweise bei Proteinen oder der DNA) eine maßgebliche Rolle spielt, sondern auch zum Aufbau von supramolekularen Aggregaten ausgenutzt wird. Eine Wasserstoffbrückenbindung bildet sich zwischen komplementären Donor- und Akzeptor-Gruppen. Die Donor-Gruppe D muss ein acides Wasserstoffatom besitzen, wie beispielsweise in Aminen, Amiden oder Alkoholen. Als Akzeptor-Gruppe A eignen sich elektronegative Elemente mit freien Elektronenpaaren, beispielsweise Carbonyl-Sauerstoff oder Pyridin-Stickstoff, die aufgrund ihrer hohen Elektronegativität eine negative Partialladung tragen und mit dem positivierten Wasserstoffatom der Donor-Gruppe wechselwirken können.

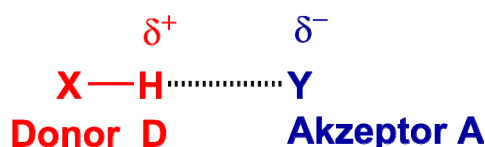


Abbildung 1-1: Die Wasserstoffbrückenbindung.

1.2.1 Theoretische Beschreibung der Wasserstoffbrückenbindung

Im Jahre 1928 wurde von Pauling¹⁵ eine elektrostatische Wechselwirkung zwischen dem partiell positiven Wasserstoffatom des Donors und dem freien Elektronenpaar des Akzeptors zur Erklärung der Wasserstoffbrückenbindung vorgeschlagen.

Eine gute Zusammenfassung des Phänomens der Wasserstoffbrückenbindung in der Supramolekularen Chemie wird durch Reinhoudt¹⁶ gegeben. Demnach ergibt sich eine Wasserstoffbrückenbindung durch die Überlagerung von mindestens fünf Energiebeiträgen ähnlicher Größenordnung:

- Elektrostatische oder Coulomb-Wechselwirkung ΔE_{Cou}
- Austausch-Abstoßungs-Energie ΔE_{Ex}
- Polarisationsenergie ΔE_{Pol}
- Charge-Transfer-Energie oder kovalente Bindungsenergie ΔE_{CT}
- Dispersionskraft ΔE_{Disp}

Die Bindungsverhältnisse in einer Wasserstoffbrücke können als 3-Zentren-4-Elektronen-Bindung beschrieben werden. An dieser Bindung sind ein Orbital des X-Atoms der Donor-Gruppe, das 1s-Orbital des Wasserstoffatoms und das Orbital mit dem freien Elektronenpaar des Y-Atoms der Akzeptor-Gruppe beteiligt. Aufgrund der geringen Größe des Wasserstoffatoms können sich alle drei Orbitale annähern und überlappen, so dass drei Molekülorbitale gebildet werden. Da nur vier Elektronen verteilt werden müssen, bleibt das antibindende Molekülorbital unbesetzt.¹⁷

1.2.2 Die Stärke von Wasserstoffbrückenbindungen

Bei einer einzelnen Wasserstoffbrückenbindung handelt es sich um eine relativ schwache Wechselwirkung mit einer geringen Bindungsstärke. Die Bindungsenergie der Wasserstoffbrückenbindung liegt zwischen den schwachen, intermolekularen van-der-Waals-Kräften (etwa $2 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) auf der einen Seite und der kovalenten Bindung (etwa $400 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) und der elektrostatischen Wechselwirkung (bis etwa $250 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) auf der anderen Seite. Die Bindungsenergien der Wasserstoffbrückenbindungen sind über große Entfernungen im Wesentlichen elektrostatischer Natur. Bei kürzeren Abständen kommt es zur Abstoßung zwischen den Elektronen der X—H-Bindung und dem freien Elektronenpaar am Atom Y.

Allgemein wird eine lineare Anordnung der Wasserstoffbrückenbindung bevorzugt, so dass das Brücken-Wasserstoffatom auf der Verbindungslinie zwischen Donor-Atom X und Akzeptor-Atom Y liegt. Für die Position des Wasserstoffatoms in der Bindung gibt es verschiedene Möglichkeiten. In den meisten Fällen befindet es sich näher am Donor-Atom X, so dass die Bindung unsymmetrisch ist, selbst wenn die Atome X und Y gleich sind. Symmetrische Wasserstoffbrückenbindungen treten hauptsächlich bei starken, kurzen Wasserstoffbrücken auf (beispielsweise im HF-Dimer^{18,19,20}).

In Lösungen hängt die Stabilität von Komplexen, die über Wasserstoffbrücken verknüpft sind, stark vom Lösungsmittel ab. In unpolaren Lösungsmitteln (Alkane, Dichlormethan), die keine Wasserstoffbrücken bilden können, sind die Komplexe gewöhnlich sehr stabil. In polaren Lösungsmitteln (Wasser, DMSO), die selbst als Wasserstoffbrücken-Donor oder -Akzeptor fungieren können, sind die Bindekonstanten zwischen den komplementären Molekülen aufgrund der Bildung konkurrierender Wasserstoffbrücken zum Lösungsmittel geringer. Wasserstoffbrückenbindungen werden unterteilt in sehr starke, starke und schwache Wasserstoffbrückenbindungen.²¹ Starke Wasserstoffbrückenbindungen haben eine Bindungsenergie

von 60–160 kJ·mol⁻¹ und einen hohen kovalenten Bindungsanteil, wobei die Abstände von X—H und H···Y vergleichbar groß sind. Mittelstarke Wasserstoffbrückenbindungen sind uns am meisten vertraut, haben größtenteils einen elektrostatischen Anteil und weisen eine Bindungsenergie von 17–63 kJ·mol⁻¹ auf. Sie kommen beispielsweise in der DNA oder in Proteinen vor und beeinflussen entscheidend die Bildung und Struktur von supramolekularen Aggregaten. Schwache Wasserstoffbrückenbindungen mit einer Bindungsenergie von < 17 kJ·mol⁻¹ werden hauptsächlich durch die Charge-Transfer-Energie und Dispersionskräfte beschrieben, welche stark von den Eigenschaften der Donor- und Akzeptor-Gruppen abhängen.

Tabelle 1: *Eigenschaften einiger Wasserstoffbrückenbindungen X—H···Y.*²¹

	stark	mittelstark	schwach
Beispiele	[F—H···F] ⁻	O—H···O=C N—H···O=C	C—H···O O—H···π
Bindungsenergie [kJ·mol ⁻¹]	60–160	15–60	< 15
Verhältnis der Bindungslängen	Y···H ≈ X—H	Y···H > X—H	Y···H ? X—H
X—Y-Abstand [Å]	2.2–2.5	2.5–3.2	3.0–4.0
H···Y-Abstand [Å]	1.2–1.5	1.5–2.2	2.0–3.0
kovalenter Bindungsanteil	stark	schwach	gering
elektrostatischer Bindungsanteil	stark	stark	schwach

1.2.3 Nachweismethoden für Wasserstoffbrückenbindungen

Die Knüpfung von kovalenten Bindungen geht mit einer massiven Verschiebung von Elektronendichte einher. Bei der Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung findet nur eine kleine Verschiebung von Elektronendichte vom Akzeptor Y zum Wasserstoffatom des Donors statt. Diese Verschiebung kann als ein Charakteristikum für die Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung betrachtet werden. Weiterhin ist der Bindungsabstand (H···Y) kleiner als die Summe der van-der-Waals-Radien, und der Bindungsabstand X—H der Donor-Gruppe ist größer als im freien Molekül. Diese Eigenschaften der Wasserstoffbrückenbindungen können durch geeignete analytische Methoden nachgewiesen werden:

¹H-NMR-Spektroskopie

Die Elektronendichte an Protonen, welche an Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt sind, ist erniedrigt, und folglich führt die reduzierte Abschirmung dazu, dass die ¹H-NMR-Signale tieffeldverschoben²² sind. Die Größe dieser chemischen Verschiebung lässt Rückschlüsse auf

die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung zu. Der größte Nachteil der ^1H -NMR-Spektroskopie besteht darin, dass (im Bereich schnellen Austausches) keine der Messgrößen in direkter Beziehung zur Monomerkonzentration steht. Darum wurden bei den meisten Studien zu Wasserstoffbrückenbindungen die ^1H -NMR-Verschiebungen als Funktion der Konzentration verfolgt. Eine Regressionsanalyse der Rohdaten liefert indirekt Informationen über die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung.

IR-Spektroskopie

Durch die Schwächung der X—H-Bindung kann mittels IR-Spektroskopie eine Rotverschiebung für die X—H-Streckschwingung um etwa 100 cm^{-1} zu kleineren Wellenzahlen nachgewiesen werden. Zusätzlich ist die neue Bande verbreitert und ihre Intensität wesentlich erhöht. Die Stärke der Rotverschiebung hängt linear von der Stärke der Wasserstoffbrückenbindung ab.²³

Massenspektrometrie

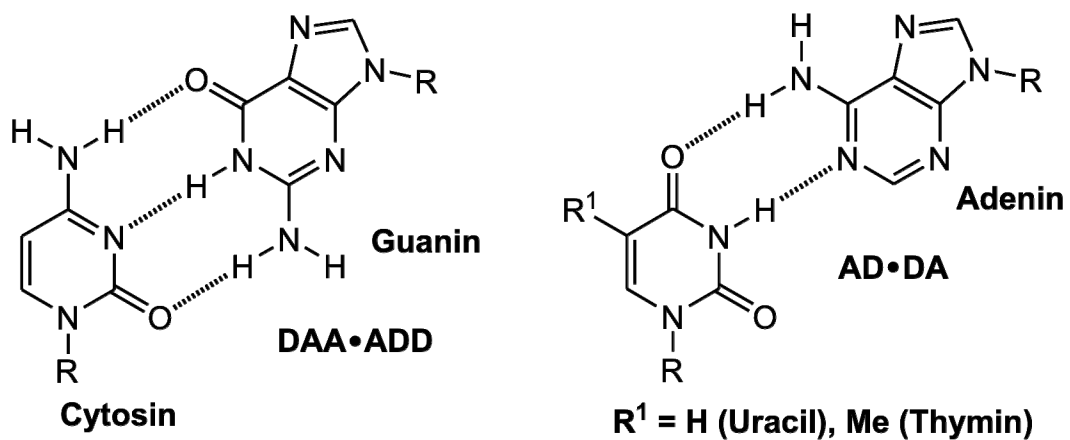
Der Nachweis von Wirt-Gast-Komplexen, die über Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verbunden sind, wird durch die Schwierigkeit, diese Strukturen zerstörungsfrei zu ionisieren, ernsthaft erschwert. Durch schonende Ionisierungsmethoden, beispielsweise die Elektrospray-Ionisation (ESI), die Matrix-unterstützte Laserdesorption/Ionisation (MALDI) und die Resonanzverstärkte Multiphotonen-Ionisation (REMPI) ist es jedoch möglich, diese Komplexe in der Gasphase zu beobachten^{24,25,26}.

1.2.4 Die Wasserstoffbrückenbindungen in biologischen Systemen

In der Natur spielt die Erkennung von Molekülen untereinander eine große Rolle. In den meisten Fällen, wie beispielsweise im Immunsystem, bei vielen Enzymen und anderen Rezeptoren, sind jedoch alle möglichen intermolekularen Wechselwirkungen an der Wirt-Gast-Bindung beteiligt. Eine dominierende Rolle der Wasserstoffbrücken ist besonders bei den Molekülen zu erkennen, welche die genetische Information besitzen. Sowohl DNA- als auch RNA-Moleküle tragen an einem „Zuckerrückgrat“ Nucleobasen, die Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden können. Jeweils zwei der fünf verwendeten Nucleobasen sind zueinander komplementär (DNA: Guanin-Cytosin, Adenin-Thymin, aber RNA: Adenin-Uracil). Die Basen erkennen sich aufgrund von Wasserstoffbrückenbindungen. Die Basenpaarung findet nur zwischen Purin- und Pyrimidinbasen statt, da nur so bei gleich-

bleibender Distanz der Stränge stets der optimale Abstand zur Bildung von Wasserstoffbrücken eingenommen wird.

Die Basen besitzen mehrere parallel ausgerichtete Wasserstoffbrückenbindungsstellen. Dadurch wird die in ihnen enthaltene Information erweitert: Jede Base kann, zumindest innerhalb des Nucleinsäuregerüsts, nur mit einem der vier möglichen Partner optimal binden, da dieser das komplementäre Bindungsmuster besitzt. Die genetische Information wird somit durch Wasserstoffbrückensequenzen gespeichert und bei der Zellteilung und der Ablesung der Gene durch diese weitervermittelt.



R = Desoxyribose (DNA) bzw. Ribose (RNA)

Abbildung 1-2: *Watson-Crick-Basenpaare Cytosin-Guanin (DNA und RNA), Thymin-Adenin (DNA), Uracil-Adenin (RNA).*

Die in Abbildung 1-2 dargestellten Watson-Crick-Paare²⁷ liegen wie dargestellt in der DNA vor. Allerdings gibt es noch weitere Möglichkeiten der Paarung^{28,29,30}: Beispiele sind Reverse-Watson-Crick-Paarungen, Hoogsteen-Paarungen^{31,32} und Reverse-Hoogsteen-Paarungen. Abbildung 1-3 zeigt das Paar Thymin-Adenin, das im freien Zustand bevorzugt in der Hoogsteen-Geometrie vorliegt.

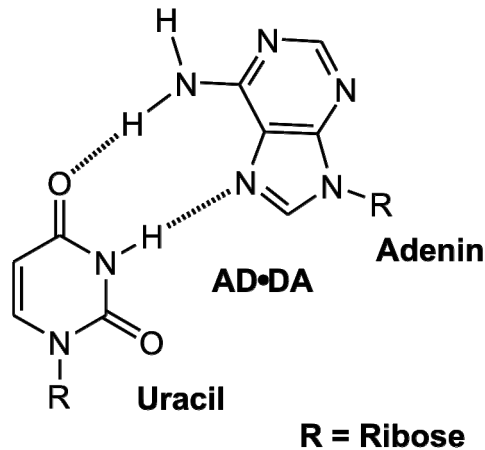


Abbildung 1-3: Hoogsteen-Geometrie des Uracil-Adenin-Paares.

Die Erbinformation wird bei der Replikation der DNA, der Transkription („Umschreiben“ von DNA in *mRNA*) und der Translation („Übersetzen“ von *mRNA* in Proteinsequenzen) durch die spezifische Basenpaarung über Wasserstoffbrückenbindungen weitergegeben. Die aus der DNA entstandene *mRNA* enthält die genetische Information für den Aufbau eines Proteins in Form der Nucleotid-Sequenz. Diese Information wird nun im Verlauf der Translation genutzt, um das entsprechende Protein zu synthetisieren. Dabei codieren jeweils drei nacheinander folgende Nucleotide der *mRNA* eine bestimmte Aminosäure, aus denen das Protein dann sequentiell aufgebaut wird.

1.2.5 Informationsgehalt und Stabilität von Wasserstoffbrückenbindungen

Von den nichtkovalenten Wechselwirkungen in der Supramolekularen Chemie weisen die Wasserstoffbrückenbindungen zwei entscheidende Vorteile im Vergleich zu anderen Wechselwirkungen auf.³³ Zum einen ist die Wasserstoffbrückenbindung nach den Coulomb-Kräften zwischen geladenen Teilchen die stärkste der nichtkovalenten Wechselwirkungen, und zum anderen erhält sie durch die Elektronendichteverteilung entlang ihrer Achse über ihre lineare Orientierung hinaus eine eindeutige Richtung. Die Wasserstoffbrückenbindung vereint eine gewisse Stärke mit einem hohen Informationsgehalt und damit verbunden eine hohe Selektivität, daher ist sie zum Aufbau definierter Aggregate hervorragend geeignet. Da mit der Zahl der Wasserstoffbrücken der Informationsgehalt im Molekül steigt, passt nur ein Gast optimal zum Wirt, nämlich der mit der komplementären Sequenz. Auch nimmt die Stabilität des gebildeten Komplexes mit zunehmender Zahl von Wasserstoffbindungen aufgrund der Kooperativität zu.

1.3 Supramolekulare Aggregate durch Wasserstoffbrückenbindungen

Aufgrund der Kombination aus Stabilität (Bindungsstärke) und Selektivität (hohem Informationsgehalt) ist die Wasserstoffbrückenbindung gut geeignet, um supramolekulare Aggregate aufzubauen. Werden in einen Gast Wasserstoffbrücken-Donoren und -Akzeptoren in einer bestimmten Kombination und räumlichen Anordnung eingeführt, so kann er von einem komplementären Wirt erkannt werden, und es kommt zur Bildung eines supramolekularen Aggregats.

1.3.1 Assoziat von Bausteinen mit Bindedomänen

Bei den künstlichen Bindedomänen für Wasserstoffbrückenbindungen handelt es sich meist um heteroaromatische Verbindungen. Durch zusätzliche polare Gruppen, beispielsweise Carbonyl-, Amin- oder Amid-Gruppen, werden Moleküle mit Erkennungsdomänen erhalten. Sind die Wasserstoffbrückenbindungsstellen in einem Molekül direkt benachbart angeordnet, so ergeben sich durch die möglichen Anordnungen von Donor- und Akzeptor-Gruppen bestimmte Donor-Akzeptor-Sequenzen.

Beispiele für einfache Komplexe mit zwei Wasserstoffbrückenbindungen (siehe Abbildung 1-4) sind das Homodimer der Essigsäure mit dem Muster **DA•AD**, welches aus zwei selbstkomplementären Essigsäuremolekülen gebildet wird,^{34,35,36} und das Heterodimer aus 1,8-Naphthyridin und *N,N'*-Dimethylharnstoff mit dem Muster **AA•DD**.³⁷

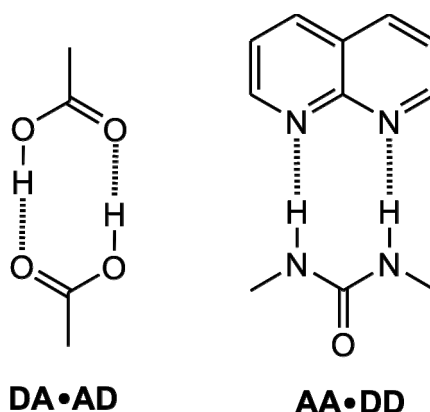


Abbildung 1-4: Beispiele für Komplexe, die über zwei Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden.

Supramolekulare Aggregate, die über drei Wasserstoffbrückenbindungen assoziieren, werden in der Literatur ausführlich beschrieben.³⁸ Für jeden der drei möglichen Komplexe (**AAA•DDD**, **AAD•DDA**, **ADA•DAD**) findet man in der Literatur eine Vielzahl von Beispielen. In Abbildung 1-5 werden repräsentative Vertreter für supramolekulare Aggregate mit drei Wasserstoffbrückenbindungen gezeigt:

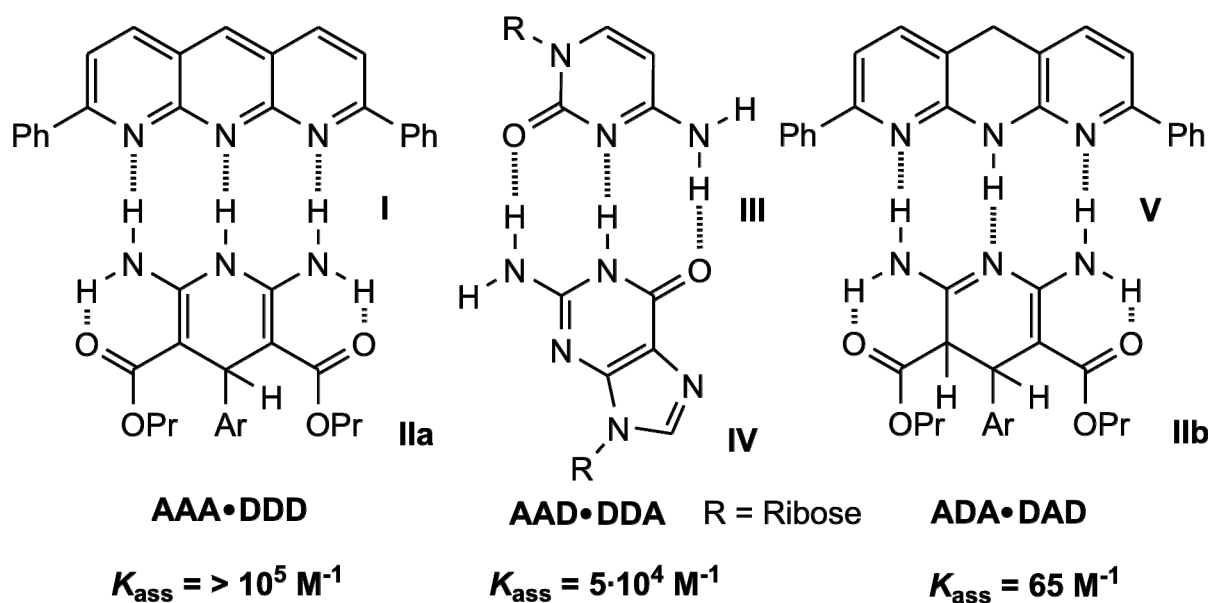


Abbildung 1-5: Komplexe, die über drei Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden (K_{ass} wurde in Chloroform bestimmt).

Aufgrund des tautomeren Gleichgewichts kann der Baustein **II** sowohl eine DDD- (**IIa**) als auch eine DAD-Bindedomäne (**IIb**) ausbilden³⁹ und den entsprechenden Gast **I** oder **V** binden. Der Komplex **AAD•DDA** stellt das Nucleinbasenpaar Cytosin (**III**) und Guanin (**IV**) dar.

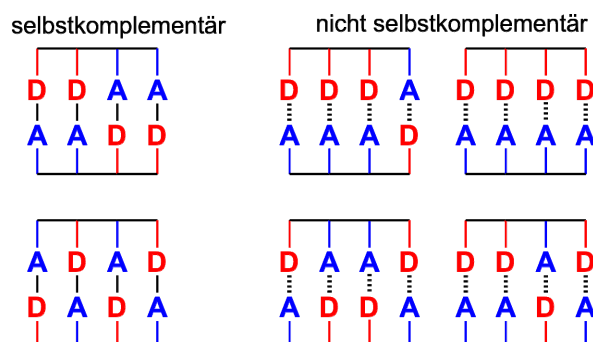


Abbildung 1-6: Mögliche Donor-Akzeptor-Sequenzen bei vier parallelen Wasserstoffbrückenbindungen.

Für supramolekulare Komplexe, die über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden, existieren zehn verschiedene Bindestellen-Muster, davon sind zwei Muster selbstkomplementär und bilden zwei Homodimere. Von den übrigen acht Mustern sind je zwei zueinander komplementär und bilden vier Heterodimere (siehe Abbildung 1-6).

In Abbildung 1-7 sind Beispiele für supramolekulare Assoziate, die über vier Wasserstoffbrückenbindungen verbunden sind, dargestellt: das erste Heterodimer **VI•VII** aus den nichtselbstkomplementären Monomeren **VI** und **VII**, das über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird und 1998 von Kühl^{40,41,42} synthetisiert wurde. Außerdem das 2002 von Brammer^{43,44} vorgestellte Heterodimer **VIII•IX** und die Homodimere **X•X**, **XI•XI** aus den selbstkomplementären Monomeren **X** und **XI**, die in der Literatur^{45,46} ausführlich diskutiert werden.

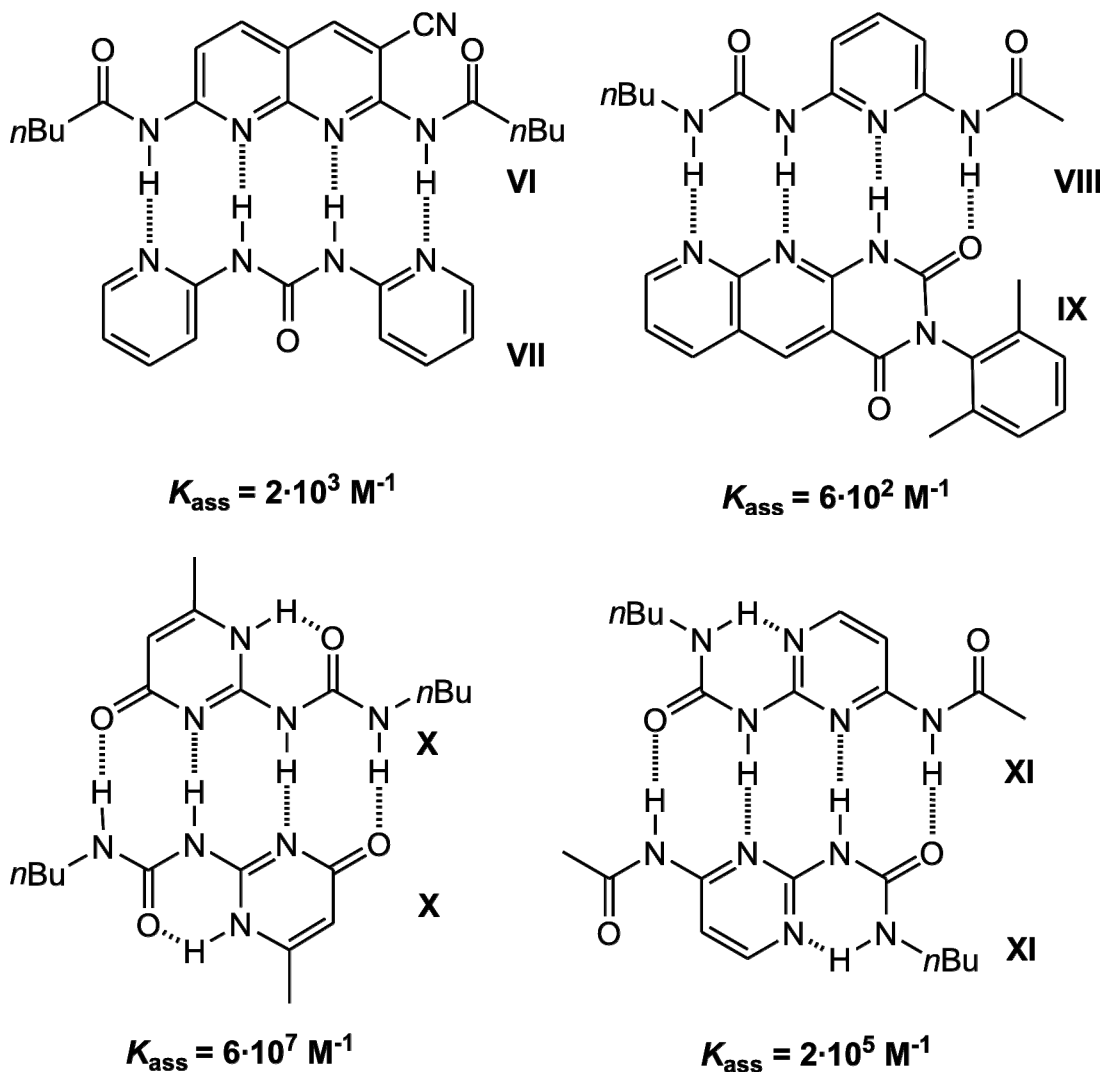


Abbildung 1-7: Komplexe, die über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden (K_{ass} wurde in Chloroform bestimmt).

Ein Beispiel für ein supramolekulares Aggregat, das über sechs linear angeordnete Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird, wurde 2001 von Zimmerman⁴⁷ vorgestellt (siehe Abbildung 1-8). Die Planarität der Bindedomänen ist in den freien Molekülen **XII** und **XIII** nicht mehr gegeben. Durch Rotation um die C-N-Harnstoff-Bindungen falten und stabilisieren sich die Moleküle über intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen in verdrehten Konformationen, dies gilt auch für den Dipyridyl-Harnstoff **VII** (siehe Kapitel 2). Zur Bildung des Wirt-Gast-Komplexes **DDAADD•AADDAA** müssen die intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen aufgebrochen werden, was wiederum auf Kosten der Komplexstabilität geht. Des Weiteren wurden von Zimmerman noch Wirt-Gast-Komplexe vorgestellt, die über acht Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden.⁴⁸

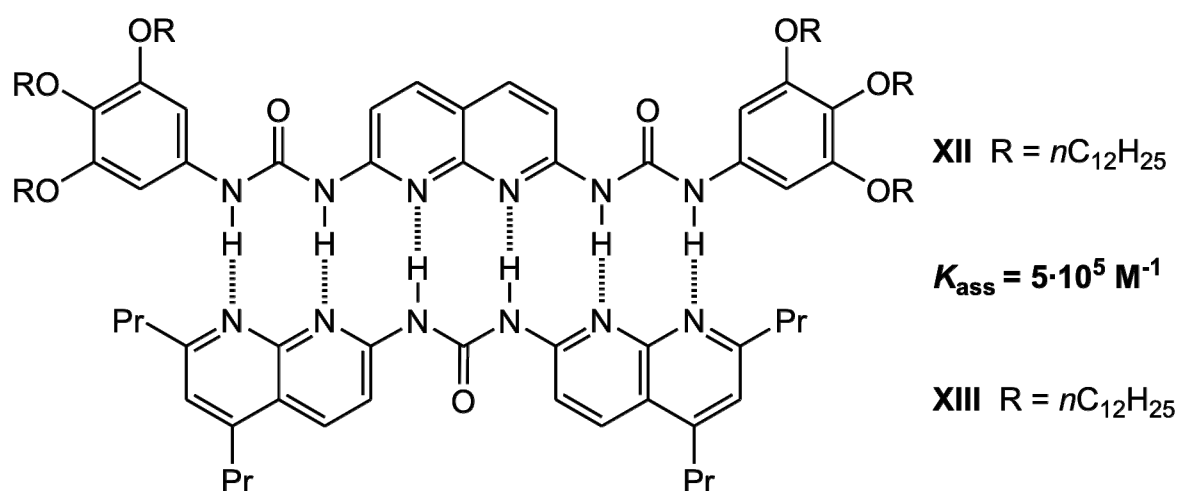


Abbildung 1-8: Beispiel für einen Komplex, der über sechs Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird.

Neben Domänen aus drei, vier oder noch mehr parallel angeordneten Wasserstoffbrückenbindungen wurden von Hamilton^{49,50} auch gewinkelte Moleküle, sogenannte Hamilton-Domänen, synthetisiert. Diese gewinkelten Moleküle, wie beispielsweise das Molekül **XIV**, können mit geeigneten Gästen, beispielsweise der Barbitursäure **XV**, Wirt-Gast-Komplexe⁴³ bilden (siehe Abbildung 1-9).

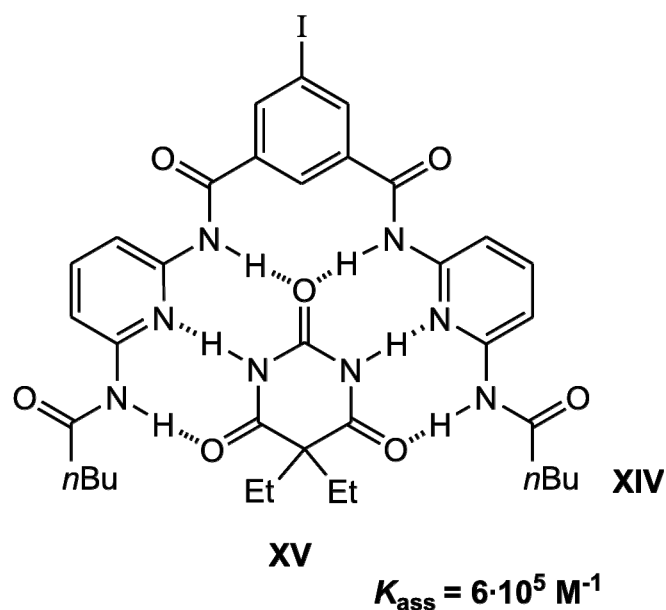


Abbildung 1-9: Beispiel für einen Hamilton-Komplex, der über sechs Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird.

Moleküle mit Erkennungsdomänen können für den Aufbau von supramolekularen Polymeren^{51,52,53} eingesetzt werden. Sind diese aus unterschiedlichen Arten von Monomeren aufgebaut, so spricht man von Copolymeren⁵⁴. Supramolekulare Polymere können hergestellt werden, indem Moleküle verwendet werden, deren Bindedomäne das Muster von drei^{55,56} oder vier^{57,58} nebeneinander angeordneten Wasserstoffbrückenbindungen besitzen, oder durch gewinkelte Hamilton-Bindedomänen⁵⁹.

Die Funktionalisierung von Nanoteilchen (aus Silber⁶⁰ oder Gold⁶¹) mit Molekülen, die eine Bindedomäne für Wasserstoffbrückenbindungen tragen, konnte ebenfalls realisiert werden. Die Funktionalisierung führt beispielsweise zu einer Quervernetzung der Nanopartikel, so dass eine stabile monodisperse Lösung erhalten werden konnte.

Die Verknüpfung von Dendronen zu Dendrimeren kann ebenfalls über Wasserstoffbrückenbindungen erfolgen. Dabei ist es genauso wie bei den Polymeren möglich, die Verknüpfung durch Bindedomänen aus drei beziehungsweise vier Bindestellen^{62,63,64} oder durch Verwendung einer gewinkelten Hamilton-Domäne^{65,66,67} zu realisieren.

1.3.2 Primäre und sekundäre Wechselwirkungen bei Wasserstoffbrückenbindungen

Die Stabilität von Wirt-Gast-Komplexen sollte mit der Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungen zunehmen, beispielsweise sind Systeme mit drei Bindestellen im Mittel schwächer gebunden als solche mit vier Bindestellen für Wasserstoffbrückenbindungen. Allerdings ist die Variationsbreite der gefundenen Assoziationskonstanten für die unterschiedlichen Wirt-Gast-Komplexe sehr groß, so dass nicht nur die Anzahl bestimmend für die Assoziationskonstante ist, sondern auch die Sequenz der Bindestellen ist entscheidend (siehe Abbildung 1-5 und Abbildung 1-7 **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**):

Durch die Polarität (Richtung) der Bindung und ihren elektrostatischen Anteil kommt es, so folgerte Jorgensen, zu sekundären Wechselwirkungen^{68,69}: Sind zwei Wasserstoffbrücken parallel und gleich gerichtet, so übt der Akzeptor der einen Brücke auch eine elektrostatische Anziehung auf den diagonal benachbarten Donor der anderen aus. Bei entgegen gesetzter Richtung tritt hier eine Abstoßung auf (siehe Abbildung 1-10).

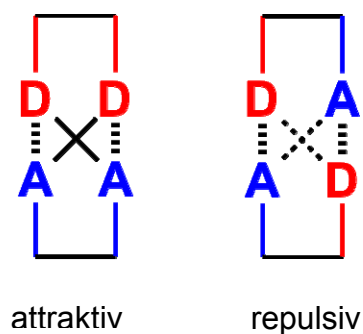


Abbildung 1-10: *Primäre und sekundäre Wechselwirkungen in einem System mit parallelen und antiparallelen Wasserstoffbrückenbindungen.*

Die sekundäre Wechselwirkung ist wegen der nichtlinearen Orientierung und des größeren Abstandes von Donor und Akzeptor schwächer als die primäre Wechselwirkung, kann aber immense Auswirkungen haben. Mit Hilfe dieser Überlegung konnte Jorgensen die unterschiedlichen relativen Assoziationskonstanten für die verschiedenen Komplexe in Abbildung 1-7 erklären.

Daraus entwickelte Schneider⁷⁰ ein System von Inkrementen, mit dem sich die Freie Enthalpie ΔG von Wirt-Gast-Komplexen in Chloroform oft recht gut vorhersagen lässt. Allerdings berücksichtigt das Inkrement-System nicht die internen Rotationsmöglichkeiten, sterische Hinderungen oder die Ausbildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken-

bindungen in den einzelnen Molekülen. Außerdem wird die Energie einer Wasserstoffbrückenbindung auf einen Energiebetrag verallgemeinert, obwohl für sie eine große Bandbreite existiert (siehe Tabelle 1). Demnach ist das Modell nicht für alle Systeme anwendbar. Schneider ermittelte ein ΔG -Inkrement für die durchschnittliche primäre Wechselwirkung P und ein Inkrement für die durchschnittliche sekundäre Wechselwirkung S einer Wasserstoffbrückenbindung. Das Inkrement für eine primäre Wechselwirkung ist $P = -7.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (ΔG_p), und das Inkrement für sekundäre Wechselwirkung beträgt $S = -2.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (ΔG_s). Diese Werte stehen im Widerspruch zu den Werten in Tabelle 1, wonach die Bindungsenergie der starken Wasserstoffbrückenbindungen mit $15\text{--}60 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ angegeben wird.

Mit den Inkrementen lassen sich die Freien Enthalpien für Wirt-Gast-Komplexe, die über starke Wasserstoffbrückenbindungen (Donor: O—H, N—H und Akzeptor: O=C) gebildet werden, abschätzen. Die Moleküle, die zur Ermittlung dieser Inkremente herangezogen wurden, sind alle sterisch weitestgehend ungehindert. Da die Assoziationskonstanten von supra-molekularen Aggregaten unter anderem sehr empfindlich auf kleine sterische Hinderungen reagieren, sollte die Anwendung der Inkremente nur als Näherung verstanden werden. Eine Anwendung des Inkrementesystems auf konformativ sehr flexible Moleküle ist ebenfalls schwierig, da die zur Bindungsbildung aufgewendete Entropie die Stärke der Assoziation senkt.

Bei der Abschätzung der Freien Enthalpie für Komplexbildungen muss auch der Energiegewinn oder -aufwand für die Bildung oder den Bruch von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen mitberücksichtigt werden. Dabei kommt es darauf an, inwieweit intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen an der Struktur von Wirt oder Gast beteiligt sind. Das Inkrement für die Bildung oder den Bruch einer solchen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung ist $I = \pm 7.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ (ΔG_i). Dadurch ergibt sich nach der Methode von Schneider für die Abschätzung der Freien Enthalpie der Komplexbildung:

$$\Delta G_{\text{ber}} = \Delta G_p + \Delta G_s - \Delta G_i \quad (1.01)$$

1.3.3 Abschätzung der Stabilität von Wirt-Gast-Komplexen

Für den Wirt-Gast-Komplex **VI•VII** (siehe Abbildung 1-7) soll im Folgenden eine Abschätzung der Freien Enthalpie ΔG nach Schneider durchgeführt werden. Es sei noch mal darauf

hingewiesen, dass das Inkrement-Modell nicht die internen Rotationsmöglichkeiten oder die sterischen Hinderungen der Moleküle berücksichtigt.

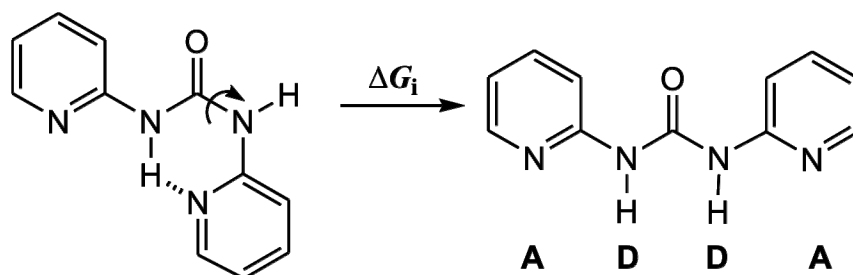


Abbildung 1-11: Die Freie Enthalpie ΔG_i wird zum Brechen der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung benötigt.

Der Komplex **VI•VII** wird über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebildet. Es existieren demnach vier anziehende primäre (4 P), zwei attraktive und vier repulsive sekundäre Wechselwirkungen (–2 S), und zusätzlich wird eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung gebrochen. Daraus ergibt sich nach (1.01):

$$\begin{aligned}\Delta G_{\text{ber}} &= 4 \cdot (-7.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}) + 2 \cdot (+2.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}) - 1 \cdot (-7.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}) \\ \Delta G_{\text{ber}} &= -17.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}\end{aligned}$$

Die Untersuchung des Wirt-Gast-Komplexes **VI•VII** durch ^1H -NMR-Titration wurde 1998 von Kühl durchgeführt. Dabei wurde für die Komplexbildung eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ ermittelt. Die Gleichung (1.02) stellt einen Zusammenhang zwischen der Freien Enthalpie ΔG und der Assoziationskonstante K_{ass} her:

$$\Delta G = -RT \cdot \ln K_{\text{ass}} \quad (1.02)$$

mit R als allgemeiner Gaskonstante und T als absoluter Temperatur. Für die Assoziationskonstante ergibt sich aus Gleichung (1.02) die Freie Enthalpie des Wirt-Gast-Komplexes **VI•VII** zu:

$$\begin{aligned}\Delta G &= -8.31 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1} \cdot 298 \text{ K} \cdot \ln 2000 \\ \Delta G &= -18.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}\end{aligned}$$

Der theoretisch berechnete und der aus der Messung erhaltene Wert der Freien Enthalpie der Komplexbildung stimmen überraschend gut überein.

Wie allerdings oben beschrieben wurde, fließen in die Abschätzung keinerlei konformative Änderungen der Moleküle ein. Daher kann dieses Modell von Schneider nur als Anhaltspunkt verwendet werden, um die Freie Enthalpie von Wirt-Gast-Komplexen zu bestimmen.

1.3.4 Die „Meiersche H-Brücke“

Die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen ist mit einem verhältnismäßig kleinen Gewinn an Energie verbunden. Daher muss sie bei bimolekularen Assoziationen und ausgedehnten Erkennungsdomänen mit den Konformationsenergien der beteiligten Moleküle konkurrieren. Ist die bevorzugte Konformation eines Moleküls diejenige, aus der heraus die maximale Zahl von Wasserstoffbrücken gebildet werden kann, so spricht man, nach Cram⁷¹, von einer guten Präorganisation des Moleküls für die Assoziation. Müssen allerdings Bindungen erst aus ihrer günstigsten Stellung herausgedreht werden, so muss dafür Energie aufgewendet werden, die zu Lasten der Komplexstabilität geht.

Ein Spezialfall von konstruktiver oder destruktiver Präorganisation ist das Auftreten von intramolekularen Wasserstoffbrücken. Diese bilden sich, wenn in einem Molekül Donor- und Akzeptor-Gruppen von Wasserstoffbrückenbindungen im richtigen Abstand zueinander vorliegen und sich durch Rotation um eine oder mehrere Bindungen erreichen und binden können (intramolekulare Präorganisation). Diese Konformation wird dann stabilisiert, da die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in einer unimolekularen Reaktion gebildet wird.

Muss diese intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung gebrochen werden, um das Molekül in die für eine gewünschte Assoziation nötige Konformation zu bringen, so geschieht das auf Kosten der Komplexstabilität. Die Konformere stehen miteinander im Gleichgewicht, wobei das stabilisierte Konformer energetisch tiefer liegt als das nichtstabilisierte Konformer. Wird nun ein Wirt-Gast-Komplex gebildet, an dem das energetisch höherliegende Konformer und ein entsprechendes Komplement beteiligt sind, so muss der Energiegewinn der Komplexbildung um den Energiebetrag verringert werden, der für die Bildung des entsprechenden Konformers aufgebracht werden muss. Bei der Bildung des Wirt-Gast-Komplexes **VI•VII** werden daher beispielsweise in Summe effektiv nur drei neue Wasserstoffbrückenbindungen gebildet (siehe Kapitel 1.3.3).

Stabilisieren intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen mehrere Konformere, darunter auch das Konformer, das zur Bildung des Wirt-Gast-Komplexes befähigt ist, so kommt es bei

der Komplexbildung nicht zu einer Verminderung des Energiegewinns. Wenn das Molekül mehrere Möglichkeiten hat, sich durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen zu stabilisieren, so wird sich ein Gleichgewicht zwischen den Konformeren einstellen. Wird nun ein Molekül zu dem Gleichgewicht der Konformere hinzugegeben, das eine komplementäre Bindedomäne zu einem Konformer aus dem Gleichgewicht besitzt, so wird sich ein entsprechender Wirt-Gast-Komplex bilden. Da die Konformere miteinander im Gleichgewicht stehen, wird das verbrauchte Konformer nachgebildet. Für die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes kommt es somit nur „aus statistischen Gründen“ nicht zur Verminderung der Komplexstabilität. Zwar wird eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung gebrochen, jedoch wird dieser Energieverlust durch die Bildung einer neuen intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung wieder kompensiert.

Eine solche konstruktive intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung wurde erstmalig gezielt von Meijer⁷² in ein Molekül eingebaut. Das selbstkomplementäre, über vier Wasserstoffbrückenbindungen assoziierende Molekül **XVI** besitzt eine „Meijersche H-Brücke“.

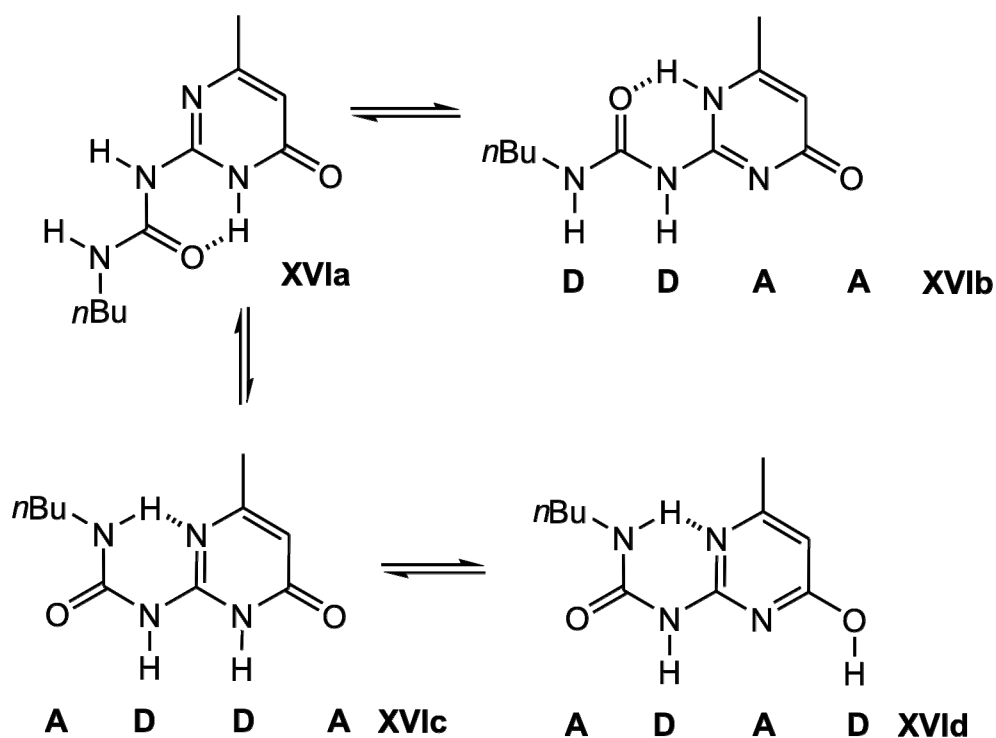


Abbildung 1-12: Die „Meijersche H-Brücke“ an einem prominenten Beispiel.

Durch Rotation und Tautomerie bilden sich Konformere **XVIb** und **XVIc** mit unterschiedlichen Bindedomänen für Wasserstoffbrückenbindungen. Jedoch sind die Bindedomänen in

zwei Konformeren selbstkomplementär, so dass sie mit sich selbst assoziieren und stabile Komplexe bilden.

Die Idee der „Meijerschen H-Brücke“ wurde von Chen⁷³ aufgenommen und auf Systeme übertragen, die nicht selbstkomplementär sind. Dabei wurden Wirt-Gast-Komplexe untersucht, die über ein DAAD•ADDA-Muster binden (siehe Abbildung 1-13). Die Heterodimere zeigen eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 6 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1}$.

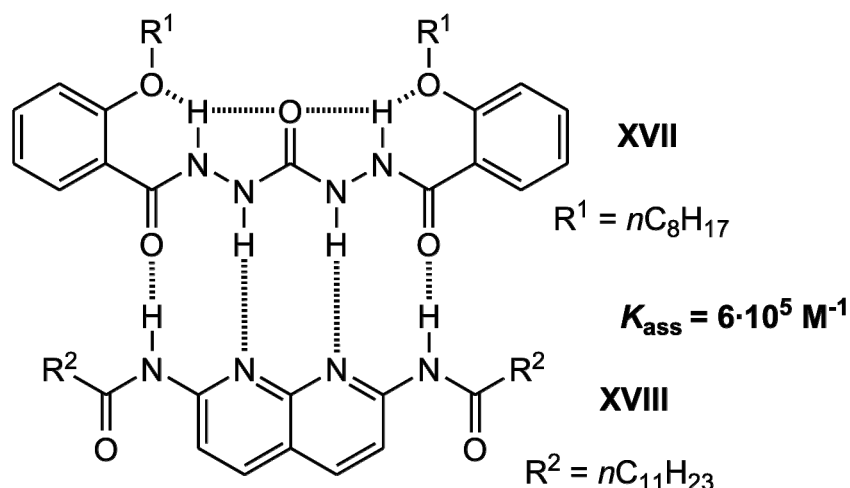


Abbildung 1-13: Von Chen⁷³ synthetisiertes Heterodimer mit „Meijerschen H-Brücken“.

Allerdings sind die Wasserstoffbrückenbindungen im Wirt-Gast-Komplex von Chen nicht von gleicher Länge: Die beiden äußeren Distanzen werden aus je vier Atomen und die mittlere Distanz aus je drei Atomen überbrückt. Es ist äußerst bemerkenswert, dass trotz der unterschiedlichen Bindungslängen der Wasserstoffbrückenbindungen im Wirt-Gast-Komplex **XVII•XVIII** eine so große Assoziationskonstante gefunden wird. Dieses Ergebnis lässt sich vielleicht auch mit einer Krümmung der Bindedomänen im Wirt-Gast-Komplex **XVII•XVIII** erklären (siehe Kapitel 5.4.3).

1.3.5 Tautomerie

Die Bindestellen, also die Akzeptor- und Donor-Gruppen der hier vorgestellten Moleküle, sind über konjugierte π -Elektronensysteme miteinander verbunden. Daher können die Moleküle in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Kommt es zur Tautomerie, also zur Wanderung von Protonen, kann dies zur Vertauschung von Akzeptor- oder Donor-Gruppen führen. Dies hat den Verlust von Informationsgehalt der Erkennungsdomäne zur Folge. In

diesem Sinne werden Tautomerien beispielsweise für das Auftreten von Mutationen verantwortlich gemacht: Ein Tautomerien-Unterschuss der Nucleobasen bei der DNA-Replikation sorgt für den Einbau eines falschen Nucleotids im Gegenstrang⁷⁴. Dies kann zu einer Veränderung der Erbinformation (DNA) führen und letztendlich zur Expression anderer Merkmale.

Als Beispiel für Tautomerie wurden bereits in Abbildung 1-12 einige Tautomere des 4(3*H*)-Pyrimidinon-Derivats von Meijer^{45,46} vorgestellt. Hier wird an einem selbstkomplementären System deutlich, dass aufgrund von Tautomerie verschiedene Erkennungsdomänen vorliegen können. Zwar ist es möglich, in einem Gastmolekül durch die Erkennungssequenz eines angebotenen Wirts die dazu komplementäre Anordnung von Akzeptor- und Donor-Gruppen zu erzwingen, jedoch ist dies mit einem Energieaufwand verbunden, der auf Kosten der Komplexstabilität geht.

1.3.6 Löslichkeitsfördernde Substituenten

Die oben diskutierten Bausteine für Wirt-Gast-Komplexe sind vorzugsweise funktionalisierte, aromatische Heterocyclen, die sowohl Donor- als auch Akzeptor-Stellen für Wasserstoffbrückenbindungen tragen. Diese Moleküle sind oft in unpolaren organischen Lösungsmitteln schwerlöslich. Der Grund für die Schwerlöslichkeit ist neben den aromatischen π - π -Stapel-Wechselwirkungen auch die Selbstassoziation der Bausteine über ihre Bindedomänen. Wenn auch die Bindestellen in einem Molekül nicht vollständig selbstkomplementär sind, so existiert doch meistens eine gewisse Kreuzselektivität, die für stabile Assoziate sorgt. Zur Bestimmung der Assoziation in Wirt-Gast-Komplexen ist es notwendig, dass die entsprechenden Moleküle vollständig in Lösung gehen. Mit Hilfe der komplexvermittelten Löslichkeit können schwerlöslichen Bausteine in Lösung gebracht und vermessen werden.

Gruppen, die die Löslichkeit von Molekülen in unpolaren organischen Lösungsmitteln fördern können, sind unter anderem Aryl-Substituenten, die sich nicht coplanar zur Molekülebene ausrichten (a) und Polyether-Substituenten, die in einer Vielzahl ungeordneter, energetisch ähnlicher Zick-Zack-Strukturen (b) existieren (siehe Abbildung 1-14).

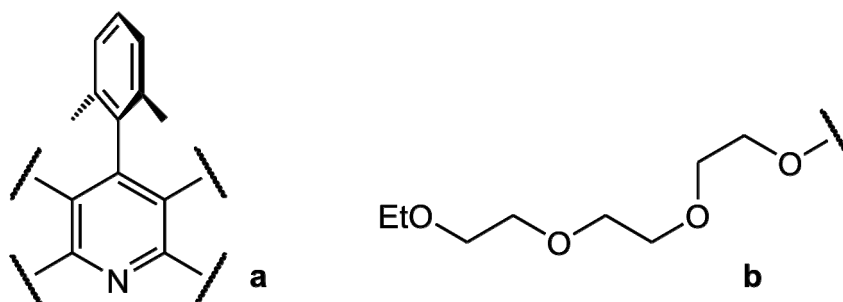


Abbildung 1-14: Zur Moleküleben nicht coplanar ausgerichteter Aryl-Substituent (a) und ein willkürlich gewähltes Konformer eines Polyether-Substituenten (b).

Die Verdrillung des Aryl-Substituenten aus der Molekülebene kann erreicht werden, wenn dieser in 2- und 6-Position Substituenten trägt (beispielsweise der 2,6-Dimethylphenyl-Substituent). Durch sterische Wechselwirkungen der Methyl-Gruppen des 2,6-Dimethyl-phenyl-Substituenten mit der Molekülebene kommt es zur Verdrillung, und der Substituent steht nicht mehr coplanar zur Molekülebene, was eine instabilere Kristallpackung zur Folge hat.

Polyether-Substituenten verfügen über eine große Anzahl von Rotations-Freiheitsgraden, die es ihnen erlauben, in unzähligen Konformationen vorzuliegen. Der Polyether-Substituent kann sich entlang der Ethylenoxy-Kette in der *anti*- oder in der *gauche*-Konformation in energetisch ähnlichen Anordnungen stabilisieren. Durch die große Anzahl an verschiedenen Konformeren wird eine regelmäßige Anordnung der Moleküle im Kristallgitter gestört. Diese Schwierigkeiten der Kristallisation führen zu einer hervorragenden Löslichkeit der Moleküle in nahezu jedem Lösungsmittel.

1.3.7 Veränderung des Musters einer Bindedomäne durch Protonierung

In der Diplomarbeit^{75,24} konnte durch massenspektrometrische Untersuchungen gezeigt werden, dass DAAD•ADDA-Komplexe in der Gasphase beobachtet werden können, wenn beim Ionisieren keine saure Matrix verwendet wird. Beispielsweise ist die Resonanzverstärkte Multiphotonen-Ionisierung^{76,77} (REMPI) eine weiche Ionisierungsmethode, die ohne saure Matrix auskommt. Durch die Verwendung von Ionisationsmethoden, die saure Matrices benötigen (MALDI) oder mit einer Protonenübertragung einhergehen (ESI), wird ein basisches Zentrum des Moleküls protoniert, meistens eine Akzeptor-Gruppe für Wasserstoffbrückenbindungen.

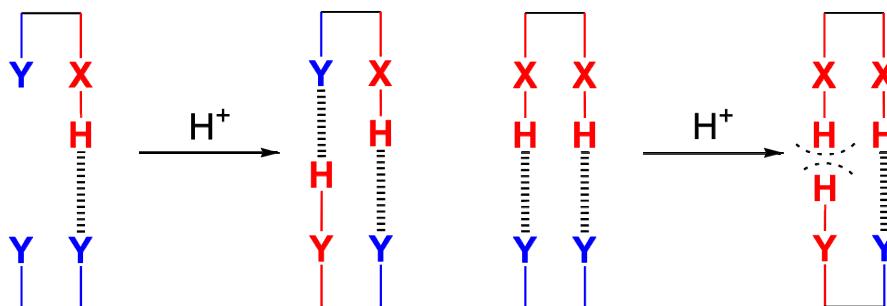


Abbildung 1-15: Protonierung überführt einen Akzeptor in einen Donor.

Durch die Protonierung wird beispielsweise aus einem DAAD- ein DDAD-Bindemotiv. Dieses bindet ADDA-Bausteine weniger stark als der unprotonierter Baustein. Daher wurden beim Einsatz saurer Matrices nur geringe Intensitäten des gewünschten Wirt-Gast-Komplexes beobachtet.

Aus der Literatur⁷⁸ ist auch bekannt, dass beispielsweise die Nucleinbase Cytosin mit der DAA-Bindedomäne nach Protonierung eine DDA-Bindedomäne aufweist und mit einem unprotonierten Cytosin einen Wirt-Gast-Komplex **DAA•ADD** bildet (siehe Abbildung 1-16).

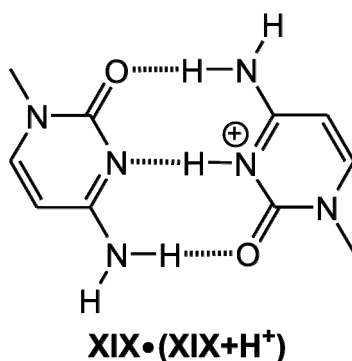


Abbildung 1-16: Wirt-Gast-Dimer aus Cytosin XIX und protoniertem Cytosin ($XIX+H^+$).

Aus obiger Diskussion ergibt sich, dass die Protonierung ein geeignetes Verfahren darstellt, um in einer Bindedomäne aus einer Akzeptor- eine Donor-Gruppe herzustellen.

2 Aufgabenstellung

Moleküle mit mehreren parallel angeordneten Donor- und Akzeptor-Gruppen für Wasserstoffbrückenbindungen (Bindedomäne) können mit komplementären Bindedomänen zu Wirt-Gast-Komplexen assoziieren. Kühl^{40,41,42} synthetisierte unter anderem die Bausteine DAAD **VI** und ADDA **VII**, die über vier Wasserstoffbrückenbindungen zu einem supramolekularen Aggregat, dem Wirt-Gast-Komplex **VI•VII**, assoziieren (siehe Abbildung 2-1).

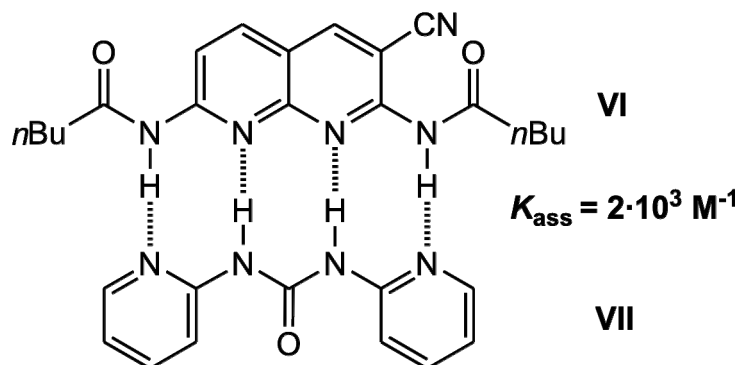


Abbildung 2-1: Wirt-Gast-Komplex **VI•VII**.

Als DAAD-Baustein wurde das Naphthyridin **VI** verwendet, das aufgrund des rigiden Molekülgerüsts eine Präorganisation der Bindedomäne besitzt. Als ADDA-Baustein wurde der Dipyridyl-Harnstoff **VII** eingesetzt, der aber durch innere Rotationsfreiheitsgrade sehr beweglich ist. Dieser stabilisiert sich ohne ein entsprechendes Komplement durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung in der *Z,E*-Konformation (siehe Abbildung 2-2). In dieser Konformation liegt die gewünschte Erkennungsdomäne **ADDA** nicht mehr vor.

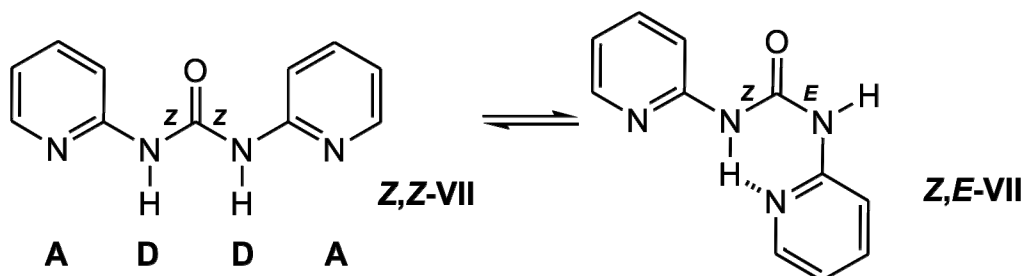


Abbildung 2-2: Durch eine ungewünschte intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiertes Rotamer des Dipyridyl-Harnstoffs **VII**.

Die Assoziation des DAAD-Bausteins **VI** mit dem ADDA-Baustein **VII** zum Wirt-Gast-Komplex **VI•VII** kann somit nur unter Brechen der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung des Dipyridyl-Harnstoffs **VII** erfolgen. Infolgedessen zeigt der Wirt-Gast-Komplex **VI•VII** eine kleinere Assoziationskonstante als man für einen Wirt-Gast-Komplex **DAAD•ADDA**, der über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird, erwarten würde (siehe Kapitel 1.3.2).

Im Rahmen dieser Arbeit sollte unter anderem versucht werden, DAAD- und ADDA-Bausteine zu synthetisieren, die aufgrund einer *besseren Präorganisation* stärker aneinander binden können als die bekannten Bausteine **VI** und **VII** und dadurch eine größere Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex **DAAD•ADDA** liefern. Im Naphthyridin **VI** kommt es zwischen der Amid-Gruppe in 2-Position und der Cyano-Gruppe in 3-Position zu sterischen Wechselwirkungen, wodurch sich die Gruppen gegeneinander verdrillen. Dadurch wird die optimale Ausrichtung der DAAD-Bindedomäne zur Wirt-Gast-Komplex-Bildung mit dem ADDA-Baustein gestört. Neben dem Naphthyridin **VIb** von Zimmerman, das anstatt der Cyano-Gruppe ein Proton in 3-Position trägt, wäre eine Substitution der Amid-Gruppen durch andere Donor-Gruppe für Wasserstoffbrückenbindungen denkbar.

Die ADDA-Bindedomäne im Pyridyl-Harnstoff **VII** ist nach Rotation um eine C-N-Harnstoff-Bindung und Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung nicht mehr vorhanden. Um diesem Problem zu entgehen, sollten gezielte intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen im Sinne einer „Meijerschen H-Brücke“ für eine Präorganisation des ADDA-Bausteins sorgen. Die gezielte Wasserstoffbrückenbindung sollte sich dabei intramolekular zwischen dem Sauerstoffatom (Akzeptor) der Harnstoff-Einheit und den Substituenten (Donor) ausbilden. Durch eine solche intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung kann die Harnstoff-Einheit entweder in der *Z,Z*- (DD-Muster) oder in der *E,Z*-Konformation (DA-Muster) stabilisiert werden (siehe Abbildung 2-3). Die Konformationen gehen durch Rotation um die C-N-Harnstoff-Bindung ineinander über, wobei im Allgemeinen die *E,Z*- im Vergleich zur *Z,Z*-Konformation begünstigt ist⁷⁹.

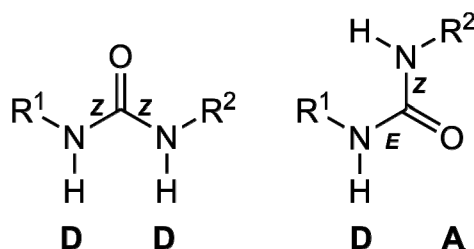


Abbildung 2-3: Rotamere der Harnstoff-Einheit.

Für ADDA-Bausteine, die durch eine *Z,Z*-Konformation (DD-Muster) der Harnstoff-Einheit gebildet werden, benötigen die Substituenten R^1 und R^2 einerseits je eine Akzeptor-Gruppe zur Bildung der ADDA-Bindedomäne und andererseits einen Donor zur Bildung der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung (siehe Abbildung 2-4).

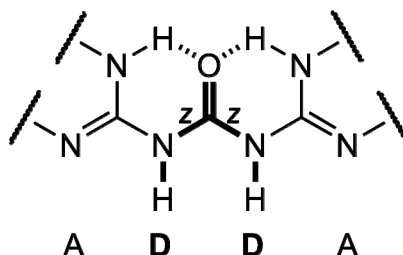


Abbildung 2-4: Durch zwei „Meijersche H-Brücken“ wird die *Z,Z*-Konformation der Harnstoff-Einheit und dadurch das ADDA-Muster stabilisiert.

Demzufolge können die Substituenten R^1 und R^2 des *Z,Z*-Harnstoffs aus Abbildung 2-3 gleich sein, und es resultiert eine symmetrisch substituierte Harnstoff-Einheit. Denkbare Substituenten wären unter anderem Pyrimidin-4-on oder Imidazol (siehe Abbildung 2-5).

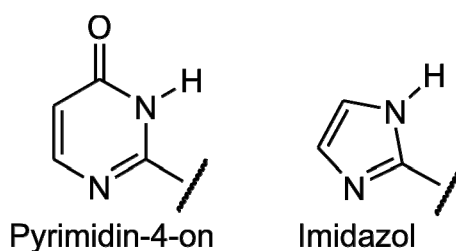


Abbildung 2-5: Mögliche Substituenten für eine symmetrisch substituierte Harnstoff-Einheit zur Ausbildung der ADDA-Bindedomäne.

Für ADDA-Bausteine, die durch eine *E,Z*-Konformation (DA-Muster) der Harnstoff-Einheit gebildet werden, benötigt der Substituent R^1 (siehe Abbildung 2-3) einen Donor und einen Akzeptor zur Bildung der ADDA-Bindedomäne und zusätzlich einen weiteren Akzeptor zur Bildung der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung. Der Substituent R^2 (siehe Abbildung 2-3) sollte vorzugsweise keine Bindestellen für Wasserstoffbrückenbindungen enthalten (siehe Abbildung 2-6).

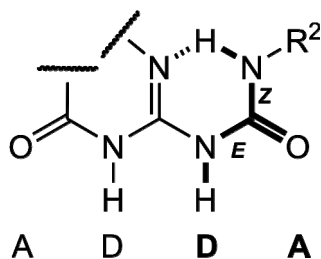


Abbildung 2-6: Durch eine „Meijersche H-Brücken“ wird die E,Z-Konformation der Harnstoff-Einheit und dadurch das ADDA-Muster stabilisiert.

Die Substituenten R^1 und R^2 (siehe Abbildung 2-3) müssen also unterschiedlich sein, und es ergibt sich eine unsymmetrisch substituierte Harnstoff-Einheit. Denkbare Substituenten für R^1 wären ebenfalls unter anderem Pyrimidin-4,6-dion oder Pyrimidin-4-on (siehe Abbildung 2-7).

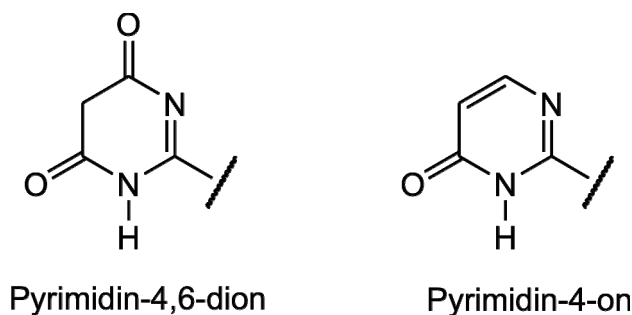


Abbildung 2-7: Mögliche Substituenten für eine unsymmetrisch substituierte Harnstoff-Einheit zur Ausbildung der ADDA-Bindedomäne.

Um einen Weg aus der bei diesen Verbindungsklassen immer wieder auftretenden *Schwerlöslichkeit* zu finden, sollte versucht werden, mit geeigneten Substituenten die Löslichkeit der Bausteine in unpolaren organischen Lösungsmitteln zu verbessern. Zum Beispiel ist der Pyridyl-Harnstoff **VIII** in unpolaren organischen Lösungsmitteln schwerlöslich. Die Bestimmung der Assoziationskonstante von Brammer⁴³ für den Wirt-Gast-Komplex **VIII•IX** (siehe Abbildung 2-8) konnte aufgrund der Schwerlöslichkeit des Pyridyl-Harnstoffs **VIII** nur durch komplementvermittelte Löslichkeit erfolgen.

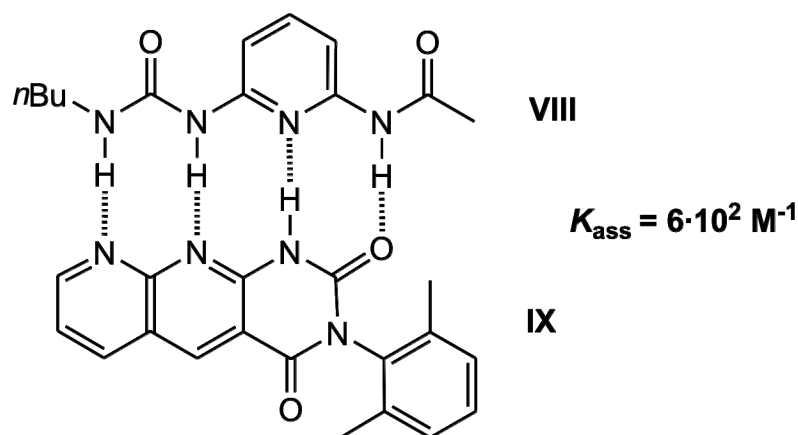


Abbildung 2-8: Von Brammer⁴³ synthetisierter Wirt-Gast-Komplex **VIII•IX**.

Es sollte daher versucht werden, die Löslichkeit des Pyridyl-Harnstoffs **VIII** durch geeignete Substituenten zu verbessern (siehe Kapitel 1.3.6). Gruppen, die die Löslichkeit von Molekülen in unpolaren organischen Lösungsmitteln fördern können, sind unter anderem Aryl-Substituenten, die sich nicht coplanar zur Molekülebene ausrichten und Polyether-Substituenten, die eine ungeordnete Zick-Zack-Struktur besitzen (siehe Abbildung 1-14).

In dieser Arbeit sollten außerdem neue Bausteine für Wirt-Gast-Komplexe zugänglich gemacht werden, die eine *andere Bindedomäne*, also ein anderes Akzeptor-Donor-Muster besitzen. Wie in Kapitel 1.3.7 diskutiert, kann durch Protonierung eines Akzeptors für Wasserstoffbrückenbindungen eine Donor-Gruppe erhalten werden. Daher sollte auch versucht werden, das definierte Muster einer vorhandenen Bindedomäne durch Protonierung so zu verändern, dass eine Bindedomäne mit einem neuen Muster erhalten wird (siehe Abbildung 1-15).

Aufgrund einer maximalen Anzahl an attraktiven sekundären Wechselwirkungen in einem AAAA•DDDD-Komplex kann man davon ausgehen, dass diese Komplexe besonders stabil sind. Deswegen besteht an einem solchen Wirt-Gast-Komplex ein besonderes Interesse. Im Rahmen dieser Arbeit sollten deshalb Synthesen durchgeführt werden, um Bausteine für einen Wirt-Gast-Komplex **AAAA•DDDD** zu erhalten.

Die Assoziationskonstante K_{ass} gilt als ein Maß für die Stärke der Bindung in einem Wirt-Gast-Komplex. Für Wirt-Gast-Komplexe, die über Wasserstoffbrückenbindungen gebunden sind, wird die Assoziationskonstante häufig durch ¹H-NMR-Titration bestimmt. Eine weitere Methode zur Bestimmung der Assoziationskonstanten von Wirt-Gast-Komplexen ist die *Isothermale Titrations-Kalorimetrie* (ITC). Bislang existieren jedoch kaum kalorimetrische Studien, die die bekannten über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebundenen Wirt-Gast-Komplexe beschreiben, daher sollten im Rahmen dieser Arbeit neben den üblichen ¹H-NMR-

Titrationen auch ITC-Messungen zur Bestimmung der Assoziationskonstanten sowohl für bekannte als auch für neu synthetisierte Wirt-Gast-Komplexe durchgeführt werden.

Die ITC ergänzt die ^1H -NMR-Titration bei der Bestimmung der Assoziationskonstanten von Wirt-Gast-Komplexen. Im Gegensatz zur ^1H -NMR-Titration, bei der die Änderung der chemischen Umgebung eines Protons durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen beobachtet wird, betrachtet die ITC die Energetik der Wirt-Gast-Komplex-Bildung. Durch die Bestimmung der Assoziationskonstante eines Wirt-Gast-Komplexes durch zwei unterschiedliche Methoden wird der Wert für K_{ass} verifiziert. Außerdem findet durch den Vergleich der Assoziationskonstanten aus der ITC und der ^1H -NMR-Titration eine indirekte *Überprüfung des Assoziations-Modells* statt, das den Messungen zugrunde liegt.

3 Synthesen

3.1 DAAD-Bausteine

Zum Aufbau einer DAAD-Domäne ist als zentraler Baustein das 1,8-Naphthyridin (**1**) (siehe Abbildung 3-1) gut geeignet, da es einerseits das gewünschte zentrale Muster von zwei parallelen Wasserstoffbrücken-Akzeptoren (AA) beinhaltet und andererseits über ein stabiles, planares, aromatisches Gerüst verfügt.

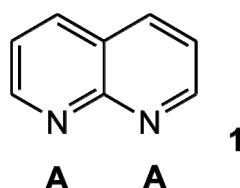


Abbildung 3-1: 1,8-Naphthyridin (**1**) als zentraler Grundbaustein.

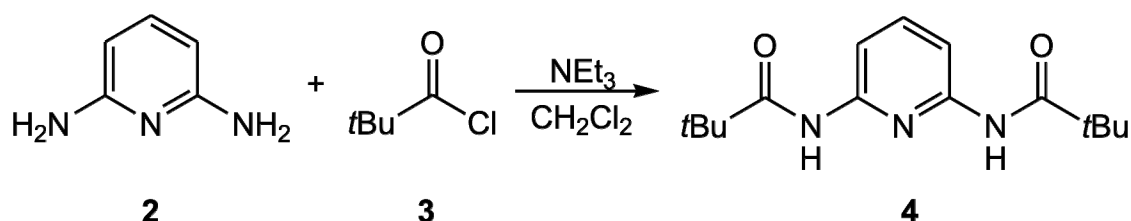
Um nun die gewünschte DAAD-Domäne zu erhalten, werden 1,8-Naphthyridine benötigt, die in der 2- und an der 7-Position Donor-Gruppen für Wasserstoffbrückenbindungen tragen. Denkbare Substituenten sind beispielsweise OH- oder NH₂-Gruppen, da diese acide Protonen besitzen. Durch die Ausbildung von intermolekularen Wasserstoffbrücken zwischen den Donor- und Akzeptor-Gruppen und π - π -Stapel-Wechselwirkungen bilden sich stabile Aggregate, die nur schwer solvatisiert werden können. Um die Löslichkeit der DAAD-Bausteine in unpolaren organischen Lösungsmitteln zu verbessern, werden acylierte und alkylierte Donor-Gruppen verwendet.

3.1.1 3-Cyano-2,7-bis(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (**11**)

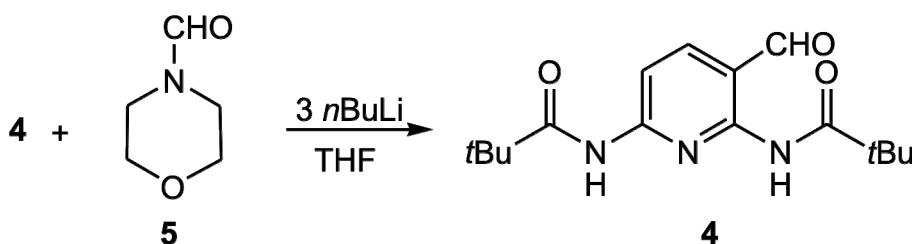
Im Jahre 1998 stellte Kühl^{40,41,42} die Synthese des relativ gut löslichen, unsymmetrischen Naphthyridins **11** vor. Ausgehend von 2,6-Diaminopyridin (**2**) wurde nach Zimmerman⁸⁰ in 3-Position formyliert und der 2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (**7**) erhalten. Dieser wurde nach Friedländer⁸¹ mit 2-Cyanacetamid (**8**) zum gewünschten Naphthyridin **9** kondensiert. Anschließende Acylierung mit Pentansäurechlorid lieferte den gewünschten DAAD-Baustein **11**.

Zur Formylierung des 2,6-Diaminopyridins (**2**) war es notwendig, die primären Amino-Gruppen des Startmaterials als Amid-Gruppe zu schützen. Dazu wurden 2,6-Diaminopyridin (**2**) und die doppelte Menge Triethylamin in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und unter

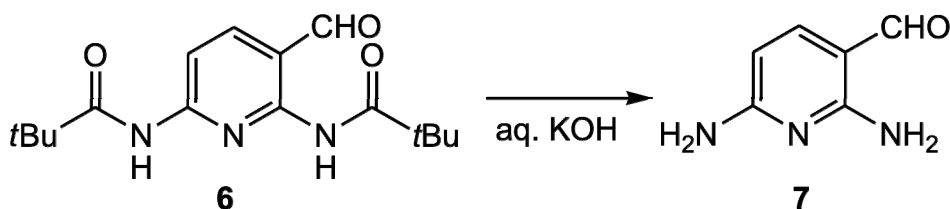
Schutzgasatmosphäre mit Pivalinsäurechlorid (**3**) versetzt. Nach 3 d Reaktionszeit wurde das Rohprodukt durch Umkristallisieren gereinigt, und das gewünschte Produkt wurde in Ausbeuten von 86% als ein grauer Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass das gewünschte Pyridin **4** erhalten wurde.



Unter peniblem Feuchtigkeitsausschluss wurde das 2,6-Bis(pivaloylamino)-pyridin (**4**) in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung bei 0 °C mit der dreifachen Menge *n*-Butyllithium versetzt. Nach 16 h Reaktionszeit bei 4 °C wurde mit *N*-Formylmorpholin (**5**) als Formylierungsreagen versetzt.

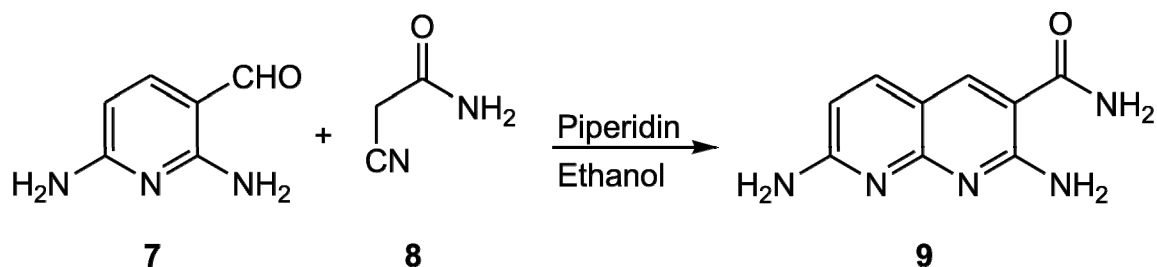


Die Amino-Gruppen des Aldehyds **6** wurden in siedender, entgaster 2 M Kaliumhydroxid-Lösung (der Aldehyd ist in der Wärme gegenüber Luftsauerstoff oxidationsempfindlich) freigesetzt. Das Rohprodukt wurde durch Umkristallisieren gereinigt, und der Aldehyd **7** wurde in 39% Ausbeute als gelber Feststoff erhalten. Die in der Literatur⁸⁰ beschriebenen Ausbeuten von 71% konnten nicht erreicht werden. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass der gewünschte Aldehyd **7** erhalten wurde.

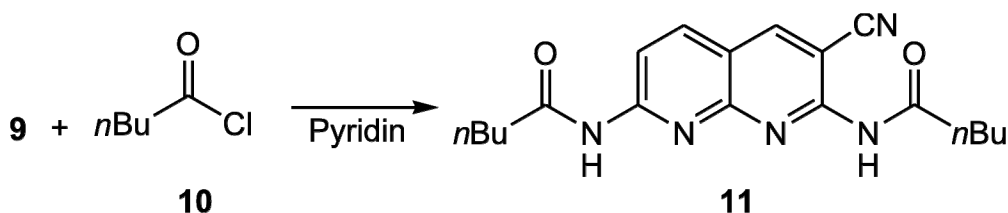


Die anschließende Friedländer-Kondensation⁸² baute nun die schwerlösliche Naphthyridin-Verbindung **9** auf. Dazu wurde der Aldehyd **7** mit der 20fachen Menge 2-Cyanacetamid (**8**) und einer katalytischen Menge Piperidin in wasserfreiem Ethanol versetzt und für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt mit Wasser und Dichlormethan gewaschen. Das gewünschte Naphthyridin **9** wurde in 68%iger Ausbeute als

ein gelber Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass das gewünschte Naphthyridin **9** erhalten wurde.



Um eine bessere Löslichkeit des Naphthyridin-Derivates **9** zu erreichen, wurden die Amino-Gruppen in 2- und 7-Position mit Pentansäurechlorid (**10**) acyliert, wobei gleichzeitig eine Dehydratisierung der Amid- zu einer Cyano-Gruppe erfolgte. Um die Vollständigkeit beider Reaktionen zu erreichen, wurde ein vierfacher Überschuss des Säurechlorids **10** eingesetzt. Der DAAD-Baustein **11** wurde nach zweifacher Chromatographie an Kieselgel und Umkristallisieren aus Toluol in 52%iger Ausbeute als ein gelblicher Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde. Das Naphthyridin **11** war in unpolaren Lösungsmitteln löslich.

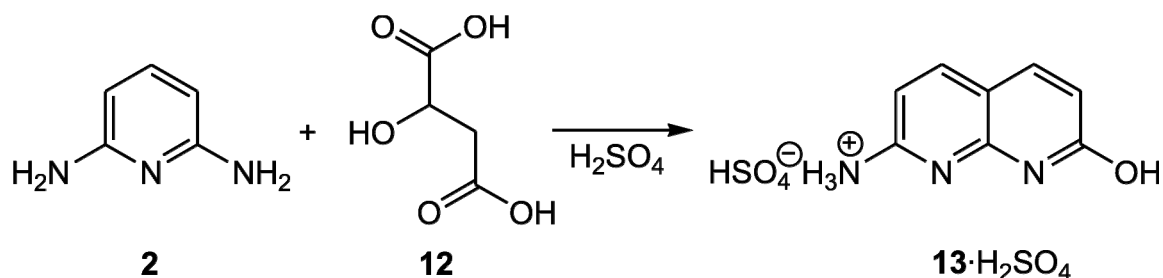


3.1.2 2,7-Bis(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (**19**)

Die Synthese zum gewünschten Naphthyridin **19** wurde durch die Kombination verschiedener Synthesewege erreicht: Der Aufbau zum kondensierten Heterocyclus, dem Naphthyridin-Grundgerüst, wurde nach Stuk⁸³ durchgeführt, wobei aber in der 2-Position eine Hydroxyl- und in der 7-Position eine Amino-Gruppe erhalten wurde. Um zu einem symmetrischen Substitutionsmuster zu gelangen, wurde nach Newkome⁸⁴ die Amino-Gruppe durch Diazotierung in eine Hydroxyl-Gruppe überführt und anschließend wurde durch Halogenierung das 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**15**) erhalten. Die Aminierung und Acylierung in 2- und 7-Positionen wurde nach Zimmerman⁴⁷ durchgeführt.

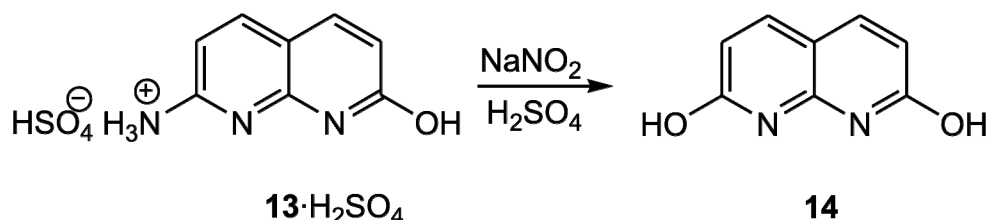
Um den kondensierten Heterocyclus **13** aufzubauen, wurden 2,6-Diaminopyridin (**2**) und DL-Äpfelsäure (**12**) in konzentrierter Schwefelsäure für 2 h zur Reaktion gebracht. Nach Hydrolyse konnte das Produkt, vermutlich als Hydrogensulfat (**13**·H₂SO₄), abfiltriert und in

88% Ausbeute als ein brauner Feststoff erhalten werden. Durch IR- und NMR-Spektren wurde sichergestellt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde.



Im vermutlich ersten Schritt der Reaktion kommt es zwischen einer Aminogruppe des Amins **2** und einer Carboxylgruppe der Säure **12** zur Bildung eines Amids. Im zweiten Schritt kommt es durch den elektrophilen Angriff auf die 3-Position des Pyridinringes, Abspaltung von Wasser und Decarbonylierung zum Aufbau des kondensierten Heterocyclus' **13**.

Um zum 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (**14**) zu gelangen, wurde das Hydrogensulfat (**13·H₂SO₄**) in konzentrierter Schwefelsäure gelöst und mit festem Natriumnitrit versetzt. Nach 30 min Rühren wurde die Reaktionsmischung hydrolysiert und mit Natronlauge neutralisiert. Aus der wässrigen Lösung konnte das Naphthyridin (**14**) in Ausbeuten von 82% als ein brauner Feststoff abfiltriert werden. Durch ein NMR-Spektrum wurde sichergestellt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde.



Aus dem Natriumnitrit bildet sich in konzentrierter Schwefelsäure erst die Salpetrige Säure und anschließend das Nitrosylkation. Dieses reagiert mit einer freien Amino-Gruppe des Naphthyridins **13**, und es bildet sich das Diazohydroxid, welches durch Protonierung und Wasserabspaltung das reaktive Diazoniumkation bildet. Nach Abspaltung von Stickstoff und Reaktion mit Wasser wird das 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (**14**) erhalten.

Das Naphthyridin **14** liegt vermutlich in den tautomeren Formen **14b** und **14c** vor (siehe Abbildung 3-2). Diese sind in der Lage, einerseits ein Heterodimer aus den Tautomeren **14a** und **14c** über die nicht-selbstkomplementäre DAAD•ADDA-Domäne und andererseits das Homodimer aus zwei Tautomeren **14b** über die selbstkomplementäre DADA•ADAD-Domäne zu bilden. Dies ist wahrscheinlich der Grund für die Schwerlöslichkeit dieser Verbindung.

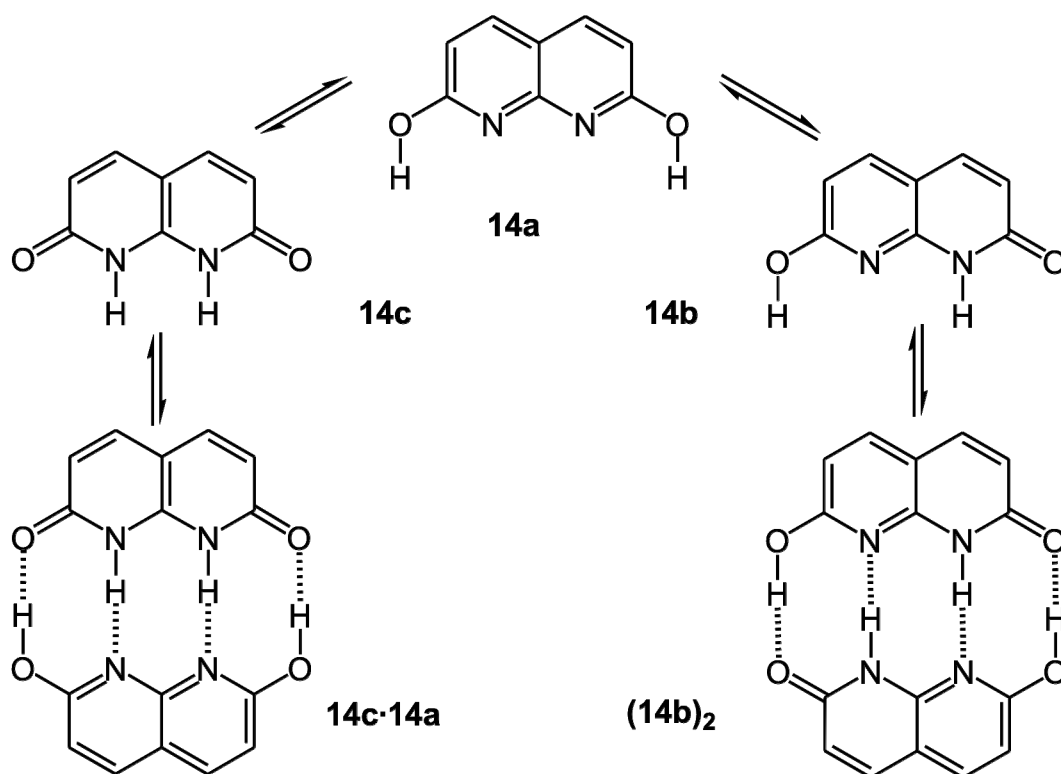
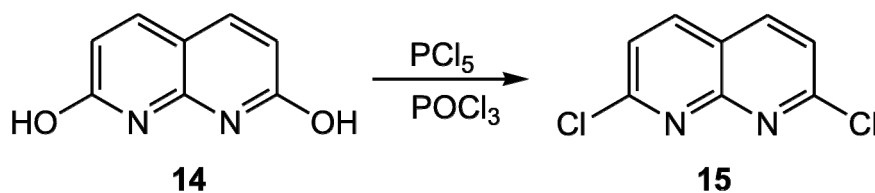


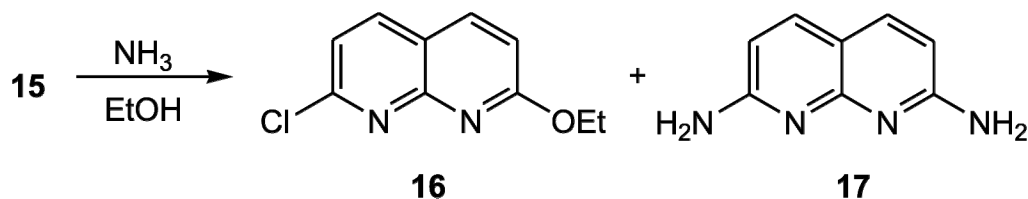
Abbildung 3-2: Tautomere und Dimere des 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridins (**14**).

Das Naphthyridin **14** wurde zur Darstellung des 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridins (**15**) mit einem dreifachen Überschuss an Phosphorpentachlorid und Phosphorylchlorid für 3 h zur Reaktion gebracht. Nach Hydrolysieren und Basifizieren konnte das Rohprodukt filtriert werden. Zur Reinigung wurde der Feststoff kontinuierlich mit Dichlormethan extrahiert, und das Produkt konnte in 80% Ausbeute als ein gelblicher Feststoff erhalten werden. Durch IR- und NMR-Spektren wurde sichergestellt, dass das Naphthyridin **15** erhalten wurde.



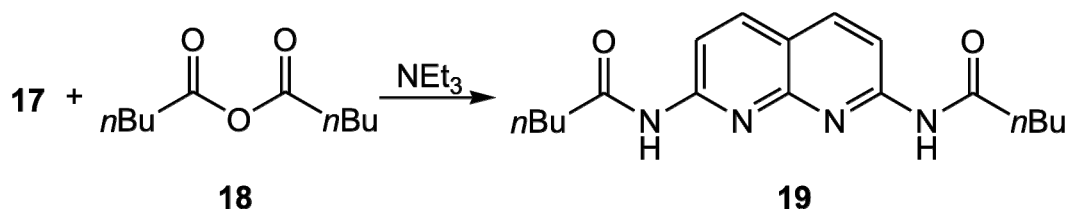
Um nun die Chlorid-Substituenten des Naphthyridins **15** durch Amino-Gruppen zu ersetzen, mussten drastische Reaktionsbedingungen gewählt werden, da der Chlorid-Substituent nucleophil durch ein Ammoniak-Molekül substituiert werden musste. Daher wurde das Naphthyridin **15** in gesättigter, ethanolischer Ammoniak-Lösung suspendiert und im Autoklaven für 24 h bei einer Temperatur von 150 °C und einem Stickstoff-Druck von 100 bar zur Reaktion gebracht. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde ein gelber Feststoff erhalten. Aus den ^1H -NMR- und den ESI-MS-Spektren war ersichtlich, dass es sich um ein

Produktgemisch handelte, wobei das gewünschte Naphthyridin **17** nur zu 20% erhalten wurde. Als Hauptprodukt wurde wahrscheinlich das 2-Chlor-7-ethoxy-1,8-naphthyridin (**16**) erhalten.



Der Angriff eines Nucleophils (Ammoniak- oder Ethanol-Molekül) auf das aromatische System ist der erste Schritt des Additions-Eliminierungs-Mechanismus'. Die Abspaltung des Chlorid-Ions liefert die gewünschte Substitution. Die Verwendung von Ethanol als Lösungsmittel führte zur Bildung des unerwünschten Nebenproduktes **16**. Die Reaktion wurde auch ohne Lösungsmittel, also in flüssigem Ammoniak, durchgeführt. Dies war jedoch nicht nur präparativ aufwendiger, sondern führte auch zur Zersetzung der Substanz. Daher wurde die geringe Ausbeute von 20% für das Naphthyridin **17** in Kauf genommen. Die Reinigung des Naphthyridins **17** blieb ohne Erfolg, da die geringe Löslichkeit der Verbindung zum einen eine Chromatographie nicht erlaubte und zum anderen selbst beim Umkristallisieren Schwierigkeiten bereitete. Daher musste für die folgende Synthese das stark verunreinigte Rohprodukt eingesetzt werden.

Um zum gewünschten symmetrischen DAAD-Baustein zu gelangen, wurde das Rohprodukt des 2,7-Diamino-1,8-naphthyridins (**17**) mit einem Überschuss von Triethylamin und Pentansäureanhydrid für 18 h bei 100 °C zur Reaktion gebracht. Die flüssigen Komponenten wurden abdestilliert, und nach Aufarbeitung wurde das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt und in Ausbeuten von 47% als ein gelber Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde. Das Naphthyridin **19** war in unpolaren Lösungsmitteln löslich.

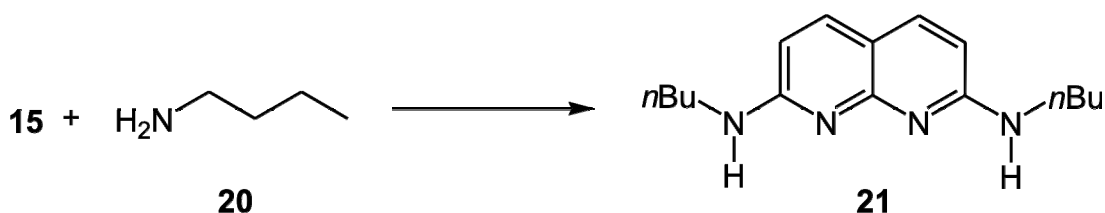


3.1.3 2,7-Dibutylamino-1,8-naphthyridin (**21**)

Die oben beschriebenen acylierten Naphthyridine **11** und **19** sind in unpolaren organischen Lösungsmitteln, insbesondere in Chloroform, mäßig gut löslich. Um jedoch die Löslichkeit

der Substanzen in unpolaren organischen Lösungsmitteln zu verbessern, wurde versucht, auf die Amid-Bindung in 2- und 7-Position zu verzichten und stattdessen ein Molekül zu synthetisieren, das sekundäre Amino-Gruppen in 2- und 7-Position des Moleküls trägt.

Um das alkylierte 2,7-Dibutylamino-1,8-naphthyridin (**21**) herzustellen, wurde das 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**15**) mit einem 30fachen Überschuss von *n*-Butylamin (**20**) für 24 h zum Sieden erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Amins **20** wurde das Rohprodukt durch Chromatographie gereinigt. Der direkt nach der Chromatographie erhaltene farblose, kristalline Feststoff färbte sich nach kurzer Zeit gelb. Das gewünschte Produkt **21** konnte in 68%iger Ausbeute dargestellt werden. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.



Prinzipiell folgt die Aminierungs-Reaktion des Amins **20** mit dem Chlorid **15** dem gleichen Additions-Eliminierungs-Mechanismus wie die Aminierungs-Reaktion von Ammoniak mit dem Chlorid **15**. Da das Amin **20** durch den Alkylrest nucleophiler ist als Ammoniak, reichten eine Reaktionstemperatur von 78 °C und Normaldruck aus, um das gewünschte Produkt zu erhalten.

3.2 ADDA-Bausteine

3.2.1 Nichtversteifte, symmetrisch substituierte Harnstoffe

Zum Aufbau einer ADDA-Domäne ist eine *N,N'*-disubstituierte Harnstoff-Einheit geeignet (siehe Abbildung 3-3). Einerseits beinhaltet sie das Wasserstoffbrücken-Muster zweier Donoren (DD) und andererseits verfügt sie, nach Rotation um eine C-N-Bindung, auch über das Wasserstoffbrücken-Muster von einem Donor und einem Akzeptor (DA).

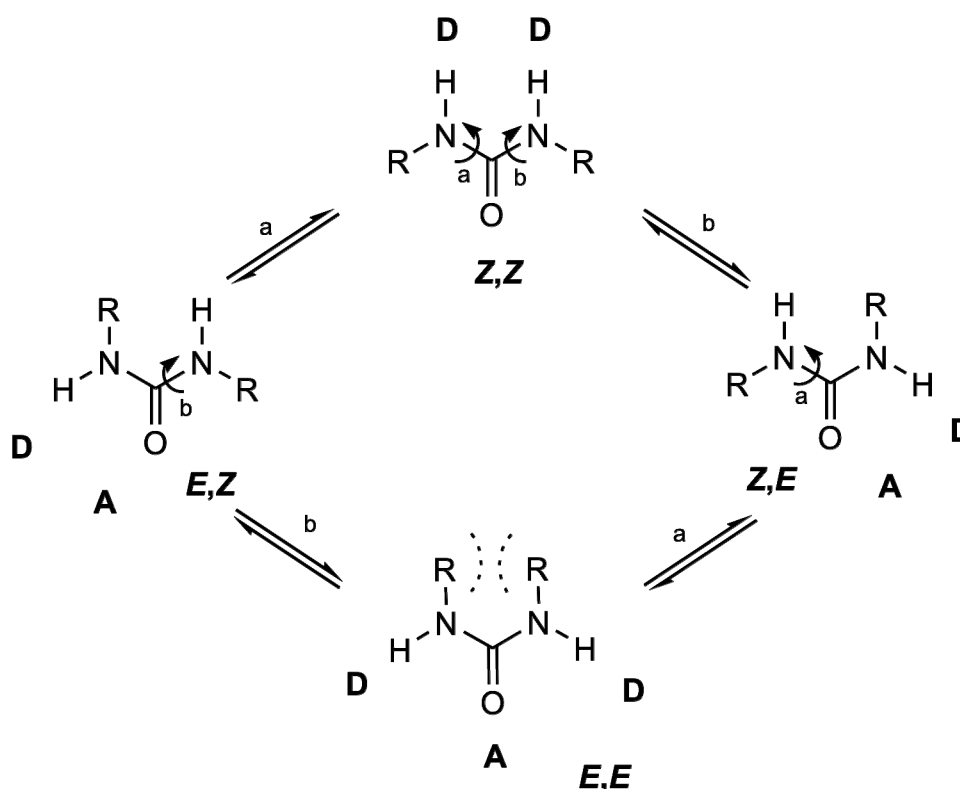


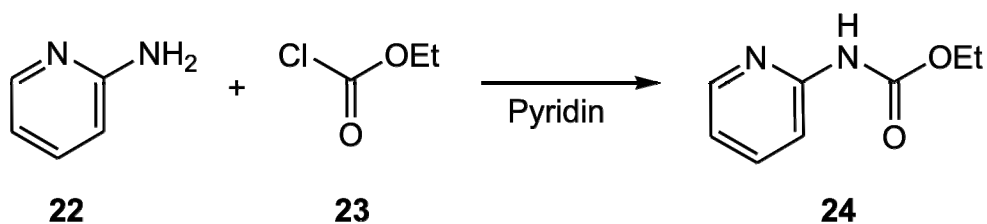
Abbildung 3-3: Rotamere *N,N'*-disubstituierter Harnstoffe mit DD- und DA-Muster.

Trägt die Harnstoff-Einheit Substituenten, die über einen Wasserstoffbrücken-Akzeptor in 2-Position verfügen, so wird ein Molekül erhalten, welches prinzipiell eine ADDA-Binde-domäne enthält. Wie schon erwähnt, können Harnstoffe durch die Rotation um die C-N-Bindung (siehe Abbildung 3-3) in verschiedenen Rotameren vorliegen, wobei jedoch die *E,Z*- und *Z,E*-Konformationen (bei gleichen Substituenten energetisch gleichwertig) im Vergleich zu den *Z,Z*- und *E,E*-Konformationen (ungünstige Konformation, da sterische Wechselwirkungen) energetisch begünstigt sind⁷⁹.

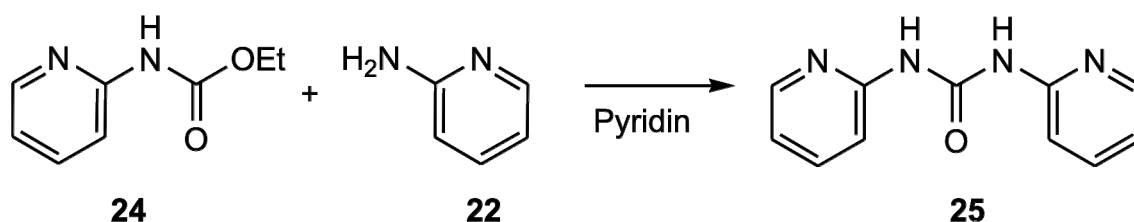
3.2.1.1 *N,N'*-Dipyrid-2-yl-harnstoff (25)

Ein prominentes Beispiel für einen symmetrisch substituierten Harnstoff ist der *N,N'*-Dipyrid-2-yl-harnstoff (**25**). Ausgehend von 2-Aminopyridin (**22**) wird das gewünschte Produkt nach Kühl⁴¹ in zwei Synthesestufen erhalten.

2-Aminopyridin (**22**) wurde in Pyridin gelöst und in der Kälte mit Chlorameisensäureethylester (**23**) zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren wurde das Urethan **24** mit 69% Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR- und NMR-Spektren wurde sichergestellt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde.



Das Urethan **24** wurde im zweiten Reaktionsschritt in Pyridin gelöst und mit 2-Aminopyridin (**22**) für 6 d in der Siedehitze zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren wurde der *N,N'*-Dipyrid-2-yl-harnstoff (**25**) in 35%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR- und NMR-Spektren wurde sichergestellt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde.



Aufgrund der Möglichkeit der Rotation um die C-N-Thioharnstoff-Bindung kann der Dipyridyl-Harnstoff **25** in verschiedenen Konformeren vorliegen (siehe Abbildung 3-4).

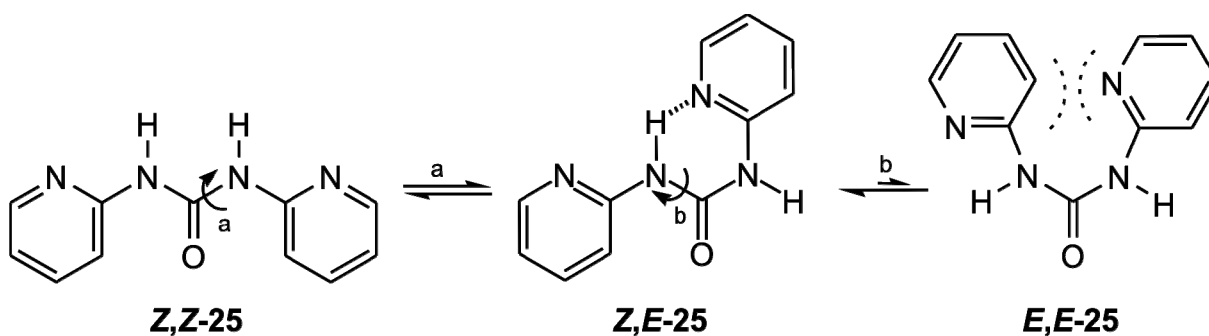
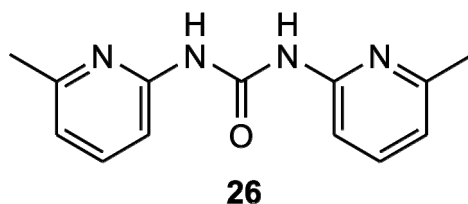


Abbildung 3-4: Die *Z,E*-Konformation des Dipyridyl-Harnstoffes **25** wird durch die Ausbildung der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert.

Die *E,E*-Konformation von **25** wird wahrscheinlich nicht ausgebildet, da sich in dieser Konformation die Aromaten zu sehr annähern müssten. Diese Annäherung führt zu repulsiven Kräften, und dadurch liegt die *E,E*-Konformation energetisch recht hoch.

Die *Z,Z*-Konformation von **25** wird weder durch attraktive Wechselwirkungen begünstigt noch durch repulsive Wechselwirkungen benachteiligt. In der *Z,E*-Konformation des Dipyridyl-Harnstoffes **25** kann eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet werden. Diese attraktive Wechselwirkung begünstigt die *Z,E*-Konformation. In Lösung liegen die

Z,Z- und *Z,E*-Konformationen des Dipyridyl-Harnstoffs **25** im Gleichgewicht vor, wobei die Lage des Gleichgewichts auf der Seite des *Z,E*-Konformers liegt⁷⁹. Weiterhin kann auch aus statistischen Überlegungen gefolgert werden, dass bei symmetrisch substituierten Harnstoffen die *Z,E*-Konformation, die gleich mit der *E,Z*-Konformation ist, bevorzugt gebildet wird. Die statistische Verteilung von *Z,E*-/*E,Z*-, *Z,Z*- und *E,E*-Konformation ist 2:1:1. Zu dem methylierten Derivat des Dipyridyl-Harnstoffs **25**, dem *N,N'*-Bis(6-methyl-pyrid-2-yl)-harnstoff (**26**), liegt eine Einkristallröntgenstrukturuntersuchung vor⁸⁵.



Daraus geht hervor, dass die *Z,E*-Konformation, stabilisiert durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen, tatsächlich die Hauptkomponente von Dipyridyl-Harnstoffen ist. Im Festkörper liegen die Dipyridyl-Harnstoffe als Dimere vor, wobei sie durch intermolekulare Wasserstoffbrückenbindung (siehe Abbildung 3-5) stabilisiert werden.

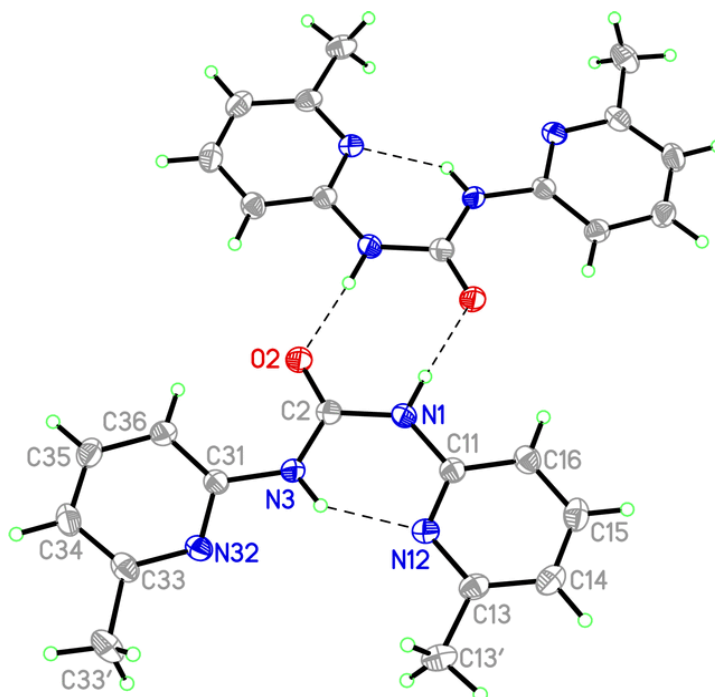


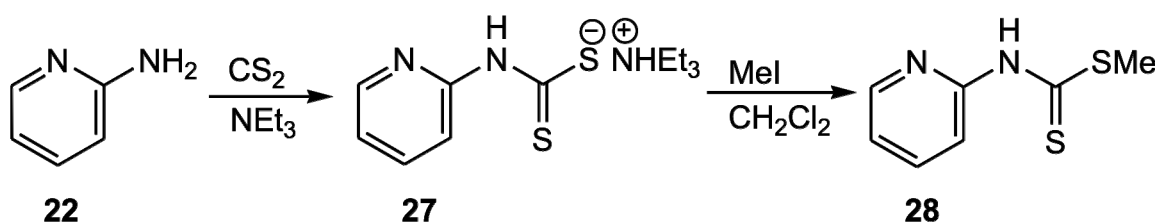
Abbildung 3-5: Durch inter- und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisierter *N,N'*-Bis(6-methyl-pyrid-2-yl)-harnstoff (**26**)⁸⁵.

In Analogie dazu kann angenommen werden, dass der *N,N'*-Dipyrid-2-yl-harnstoff (**25**) im Feststoff ebenfalls als stabilisiertes Dimer vorliegt.

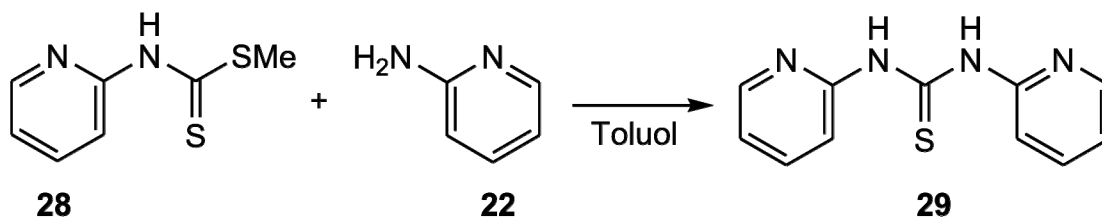
3.2.1.2 *N,N'*-Dipyrid-2-yl-thioharnstoff (**29**)

Im Vergleich zum Dipyridyl-Harnstoff **25** ist im Dipyridyl-thioharnstoff **29** das Carbonyl-Sauerstoff-Atom durch ein Schwefel-Atom ersetzt. Durch Rotation um die C-N-Harnstoff-Bindungen ist die Ausbildung der *E*- und *Z*-Rotamere genauso wie beim Dipyridyl-Harnstoff **25** möglich. Demnach wird ebenfalls das *E,Z*-Rotamer des Thioharnstoffs **29** durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert.

Der Aufbau des symmetrisch substituierten Thioharnstoffs **29** wurde analog zu einem von Akiba⁸⁶ vorgeschlagenen Syntheseweg zu unsymmetrisch substituierten Thioharnstoffen durchgeführt. Ausgehend von 2-Aminopyridin (**22**), Kohlenstoffdisulfid und Triethylamin wurde das Salz **27** erhalten. Die anschließende Methylierung in Dichlormethan erbrachte das 2-(Methylthiothiocarbonylamino)-pyridin (**28**). Nach Reinigung durch Chromatographie wurde das Xanthogenat in 32%iger Ausbeute als ein gelber Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass das gewünschte Xanthogenat **28** erhalten wurde.



Um den Thioharnstoff **29** aufzubauen, wurde das Xanthogenat **28** mit 2-Aminopyridin (**22**) in Toluol für 8 h in der Siedehitze zur Reaktion gebracht. Nach Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurde das gewünschte Produkt in 90%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass der gewünschte Thioharnstoff **29** erhalten wurde.



Durch Rotation um die C-N-Thioharnstoff-Bindung kommt es neben der Bildung des gewünschten *Z,Z*-Rotamers auch zur Bildung der ungewünschten *E,Z*- und *Z,E*-Rotamere, die durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert werden.

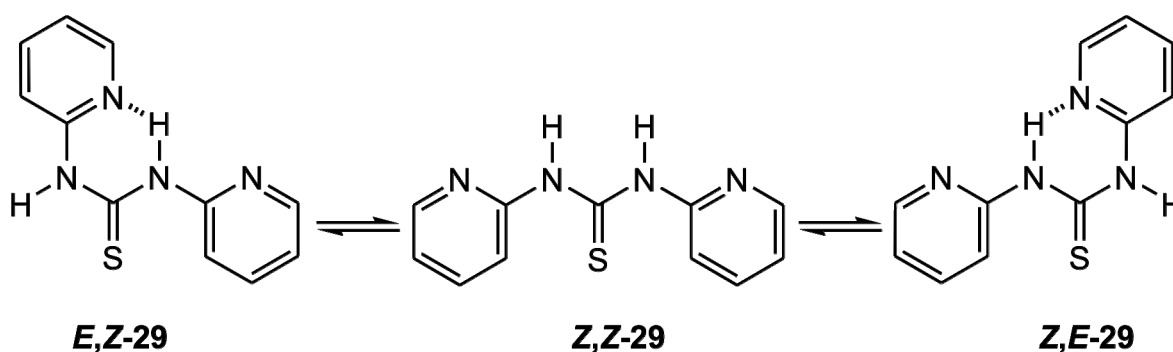


Abbildung 3-6: Rotamere des Dipyrrolyl-thioharnstoffs **29**.

Die Rotamere bilden ein Gleichgewicht (siehe Abbildung 3-6), wobei die Energiebarriere zur Umwandlung des *E,Z*-Rotamer zum *Z,E*-Rotameren über das *Z,Z*-Rotamer von Sathyana-rayana⁸⁷ durch NMR-Untersuchungen auf $55 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ berechnet wurde. Diese Barriere wird auf der NMR-Zeitskala überschritten und es kommt zur Beobachtung breiter C-H- und N-H-Signale.

3.2.2 Versteifte, symmetrisch substituierte Harnstoffe

Durch die Möglichkeit der Rotation um die C-N-Bindung liegen die symmetrisch substituierten Dipyrrolylharnstoffe **25** und **29** in der *E,Z*-Konformation vor. Stabilisiert wird diese Verdrillung durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung, und die Erkennungsdomäne **ADDA** der Moleküle ist nicht mehr vorhanden. Um der Verdrillung entgegenzuwirken, sollen gezielt stabilisierende, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen in das Molekül eingebaut werden.

Bei den symmetrisch substituierten Harnstoffen dient die Harnstoff-Einheit mit dem DD-Muster als zentraler Baustein und muss daher für den Aufbau einer ADDA-Domäne in der *Z,Z*-Konformation stabilisiert werden. Diese Stabilisierung kann durch zwei intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen erreicht werden (siehe Abbildung 3-7).

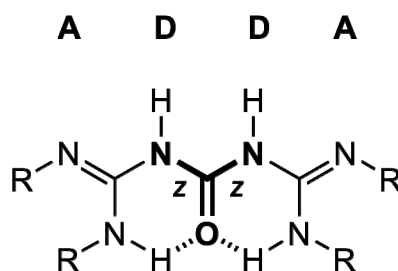


Abbildung 3-7: Stabilisierende, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen in symmetrisch substituierten Harnstoffderivaten.

Dank dieser intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen wird die Rotation um die C-N-Harnstoff-Bindungen im Harnstoff eingeschränkt, und auf diese Weise bleibt die Konformation des Moleküls, respektive die lineare Erkennungsdomäne **ADDA** erhalten. Zum Aufbau dieser versteiften, symmetrisch substituierten Harnstoffderivate müssen die Harnstoff-Substituenten in der 3-Position statt einer CH- eine NH-Gruppe tragen. Das Proton der NH-Bindung sollte zum Carbonyl-Sauerstoffatom der Harnstoff-Einheit die gezielte intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung ausbilden können. Um die Planarität der Erkennungsdomäne zu wahren, sollen aromatische Substituenten verwendet werden. Geeignete Substituenten für versteifte, symmetrisch substituierte Harnstoffe sind Isocytosin (2-Amino-4(3*H*)-pyrimidinon (**30**)) und 2-Amino-3*H*-imidazol (**31**) (siehe Abbildung 3-8).

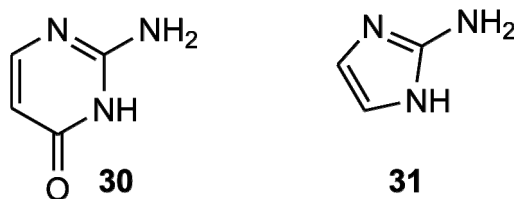
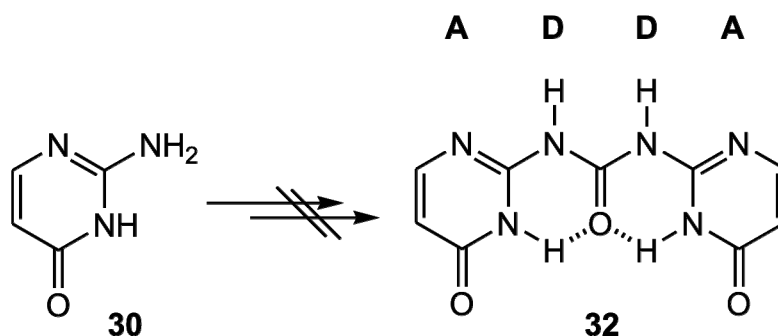
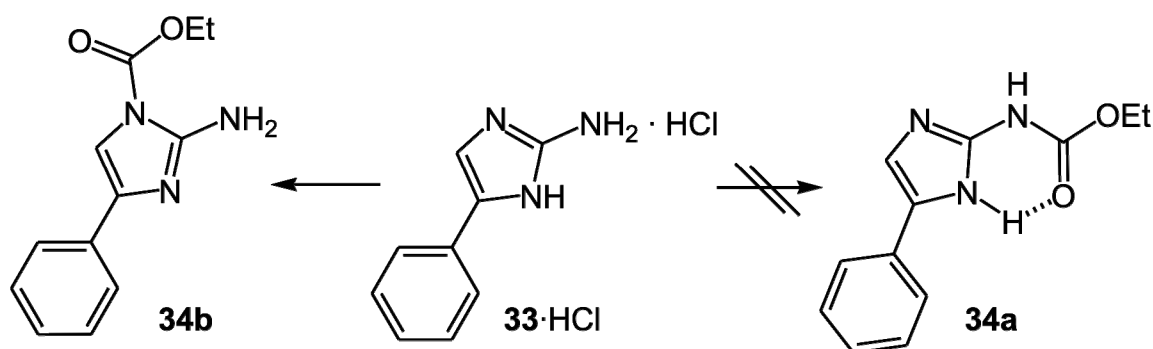


Abbildung 3-8: Isocytosin (**30**) und 2-Amino-3*H*-imidazol (**31**).

In der Diplomarbeit⁷⁵ wurde versucht, aus Isocytosin (**30**) den Bis(isocytosin-2-yl)-harnstoff (**32**) herzustellen. Da schon bei der Synthese des Isocytosins **30** aufgrund der extremen Schwerlöslichkeit Probleme auftraten, wurden in dieser Arbeit keine weiteren Versuche mehr unternommen, den Bis(isocytosin-2-yl)-harnstoff (**32**) zu synthetisieren.



Die Synthese von Imidazol-Derivaten wurde in der Diplomarbeit erfolgreich nach einer Synthesevorschrift von Webber⁸⁸ durchgeführt. Bei der Synthese wurde als Zwischenstufe das Hydrochlorid des 2-Amino-3*H*-4-phenyl-imidazols (**33**·HCl) erhalten. Hier bestand das Problem, dass die primäre Amino-Gruppe des Imidazols **33**·HCl protoniert vorlag und dadurch nicht als Nucleophil reagieren konnte. Daher reagierte bei der Umsetzung zum Urethan **34a** nicht die primäre Amino-Gruppe des Imidazols **33**·HCl, sondern ein Ringstickstoff-Atom, und es bildete sich das Urethan **34b**.

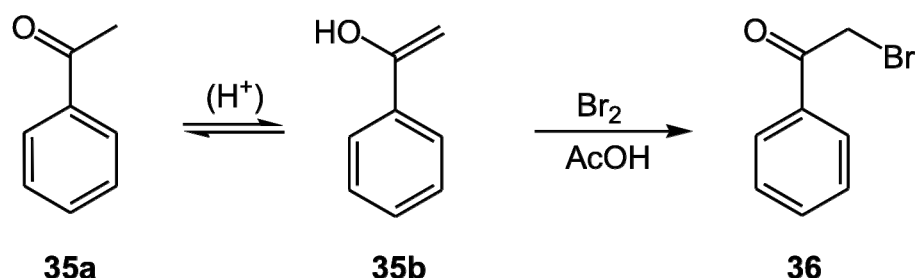


In dieser Arbeit sollte nun versucht werden, unter Verwendung geeigneter Schutzgruppen die primäre Amino-Gruppe des Imidazols **33**·HCl zu funktionalisieren.

3.2.2.1 *N,N'*-Bis(4-phenyl-3*H*-imidazol-2-yl)-harnstoff (43)

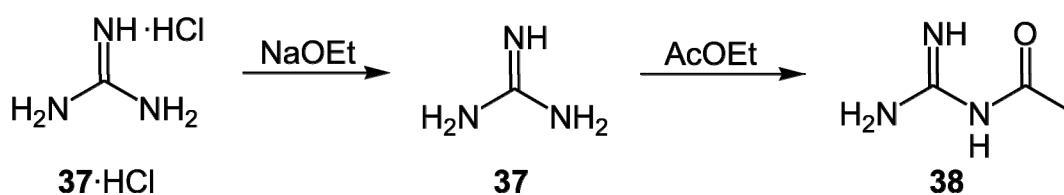
Derivate des 2-Amino-imidazols (siehe Abbildung 3-8) können durch eine Cyclisierungs-Reaktion nach Webber⁸⁸ dargestellt werden. Dabei wird ein α -Halogenketon, vorzugsweise ein α -Bromketon, mit einem einfach geschützten Guanidin-Derivat zur Reaktion gebracht. Die Synthese nach Webber wird mit dem acetylgeschützten Guanidin-Derivat, *N*-Acetylguanidin (**38**), durchgeführt. Das Produkt der Cyclisierung ist ein Imidazol-Derivat, das in 2-Position eine acetylgeschützte Amino-Gruppe und in 4-Position einen Substituenten, eingeführt durch das α -Bromketon, trägt.

Durch die Verwendung eines phenylsubstituierten α -Bromketons, des 2-Brom-1-phenyl-ethanons (**36**), wurde der Phenyl-Substituent in das erste für die Cyclisierung notwendige Startmaterial eingeführt. Die Synthese des 2-Brom-1-phenylethanons (**36**) wurde nach einer Vorschrift aus dem Organikum⁸⁹ durchgeführt. Dabei wurde zu einer Lösung von Acetophenon (**35a**) in Essigsäure und einer katalytischen Menge Bromwasserstoffsäure die äquimolare Menge elementares Brom getropft. Nach beendeter Reaktion wurde Eiswasser dazugegeben, und das entstandene Produkt konnte abfiltriert und umkristallisiert werden. Das α -Bromketon **36** wurde in einer Ausbeute von 51% als ein farbloser Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde.

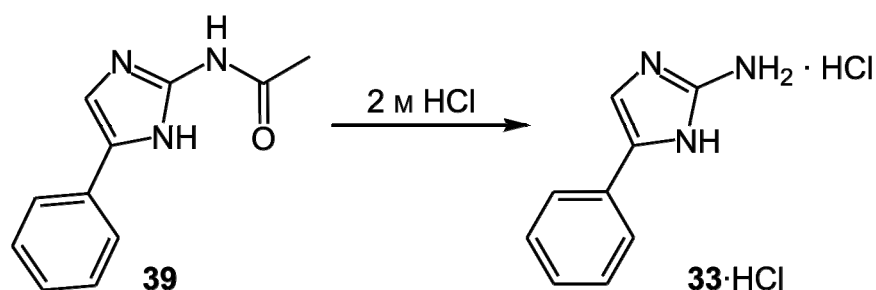


Die Enolform des Startmaterials Acetophenon (**35b**) kann das Brom-Molekül nucleophil angreifen, und nach Deprotonierung wird das gewünschte α -Bromketon erhalten. Die katalytische Menge Bromwasserstoffsäure und die Verwendung von Essigsäure sollten zu einer raschen Einstellung des Keto-Enol-Gleichgewichts führen.

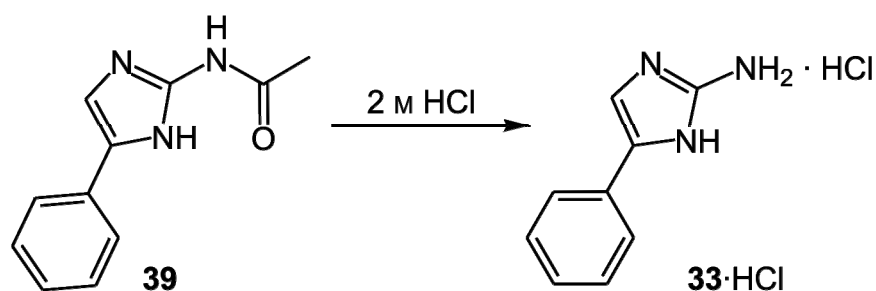
Das zweite für die Cyclisierung notwendige Startmaterial, *N*-Acetylguanidin (**38**), wurde nach Greenhalgh⁹⁰ synthetisiert. Dabei wurde Guanidiniumhydrochlorid (**37**·HCl) mit einer entsprechenden Menge Natriumethanolat in Ethanol versetzt, wobei sich sofort die freie Guanidin-Base **37** unter Abscheidung von in Ethanol unlöslichem Natriumchlorid bildete. Nach Abfiltrieren des Natriumchlorids und Abdestillieren des Lösungsmittels war die Ausbeute der freien Guanidin-Base **37** quantitativ. Durch Versetzen der freien Guanidin-Base **37** mit Essigsäureethylester in Ethanol wurde das acetylgeschützte Guanidin **38** in 78%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde.



Für die Cyclisierung zum Imidazol wurden das α -Bromketon **36** und ein dreifacher Überschuss des acetylgeschützten Guanidins **38** in Dimethylformamid bei Raumtemperatur für 96 h gerührt. Die leicht exotherme Reaktion wurde durch DC-Reaktionskontrolle verfolgt, wobei sich nach 96 h nur noch eine Substanz in der Reaktionsmischung befand. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert, und der blau-grüne Feststoff wurde in Wasser suspendiert und abfiltriert. Der Feststoff wurde in Methanol erhitzt, wobei dieser jedoch nicht in Lösung ging. Nach Abkühlen wurde die Mischung filtriert und das gewünschte Imidazol-Derivat **39** wurde in 53%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass das gewünschte Produkt erhalten wurde.



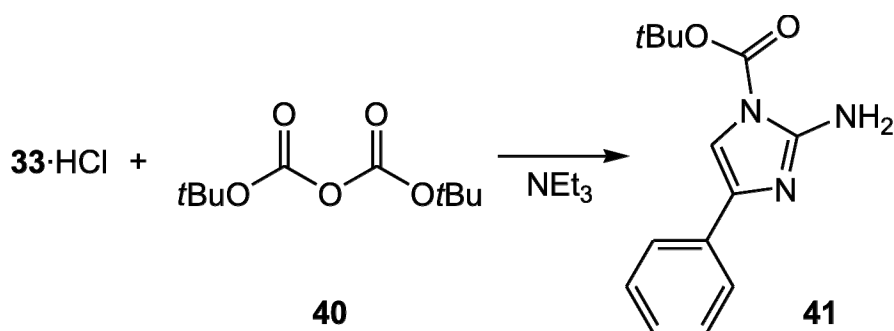
Das erhaltene Imidazolderivat **39** war an der primären Amino-Gruppe mit einer Acetyl-Gruppe geschützt. Im sauren Milieu sollte die Amino-Gruppe unter Bildung des Amins **33** und Essigsäure entschützt werden. Daher wurde das acetylgeschützte Imidazolderivat **39** in einer 2 M Salzsäurelösung für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches kristallisierte das Hydrochlorid **33·HCl** langsam in großen, farblosen Nadeln aus. Das Hydrochlorid **33·HCl** konnte in einer Ausbeute von 89% dargestellt werden. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert. Die Elementaranalyse zeigte neben dem Hydrochlorid auch die Anwesenheit eines Wassermoleküls in der Koordinationssphäre der Verbindung.



Wie aus der Diplomarbeit⁷⁵ bekannt, reagiert das Hydrochlorid **33·HCl** mit Elektrophilen nicht wie zu erwarten wäre an der primären Amino-Gruppe, sondern an einem Stickstoff-Atom des Imidazolrings. Bevorzugt wird das Stickstoff-Atom angegriffen, welches nicht

direkt neben dem Phenyl-Substituenten sitzt, da dieses aus sterischen Gründen benachteiligt ist. Jedoch kann sich ein Substituent am Imidazolring aufgrund von Tautomerie sowohl in 4- als auch in 5-Position befinden. Korrekterweise ist die Position des Substituenten mit 4(5) anzugeben. Wenn nicht anders erwähnt, wird in dieser Arbeit von 4-substituierten Imidazolen gesprochen.

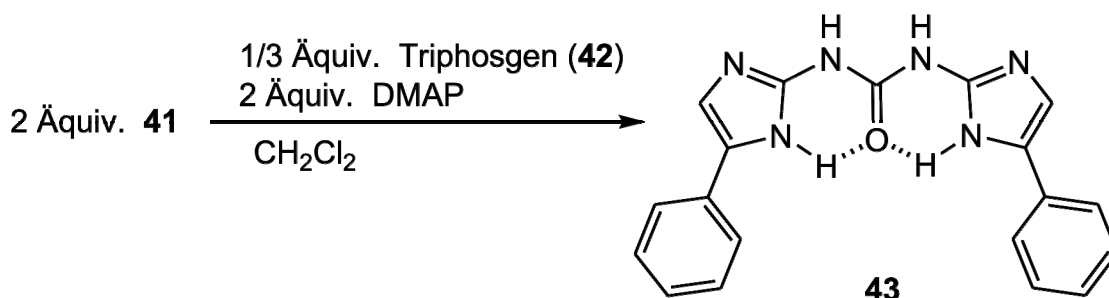
Um die primären Amino-Gruppen von zwei Molekülen **33**·HCl mit Triphosgen (**42**) zum Diimidazolyl-Harnstoff umzusetzen, muss daher zuerst die reaktive Position des Hydrochlorids **33**·HCl geschützt werden. Eine einfach abzuspaltende Schutzgruppe ist die *tert*-Butyloxycarbonyl-Gruppe (Boc). Zur Darstellung des Boc-geschützten Amins (**41**) wurde das Hydrochlorid **33**·HCl mit Di-*tert*-butyldicarbonat (**40**) in Triethylamin für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels, Aufarbeiten und Umkristallisieren wurde das 2-Amino-3-*tert*-butyloxycarbonyl-6-phenyl-imidazol (**41**) in Ausbeuten von 75% als ein farbloser Feststoff erhalten. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert. Die Konstitution des Moleküls wurde durch ^{15}N -NMR-Spektroskopie belegt.



Der Angriff eines Ringstickstoff-Atoms an die Carbonyl-Gruppe des Carbonats **40** leitet die Reaktion ein. Abspaltung von *tert*-Butyl-hydrogencarbonat, das vermutlich zu Wasser, Kohlenstoffdioxid und Isobuten zerfällt, liefert die gewünschte Boc-geschützte Verbindung **41**.

Um nun den Diimidazolyl-Harnstoff **43** aufzubauen, müssen die freien primären Amino-Gruppen von zwei Boc-geschützten Imidazol-Verbindungen **41** über eine Carbonyl-Gruppe verknüpft werden. Dazu wurden zwei Äquivalente des Boc-geschützten Imidazols **41** mit einem Drittel Äquivalent Triphosgen (**42**) und zwei Äquivalenten 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) in Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Hydrolyse wurde das Reaktionsprodukt zur vollständigen Entschützung mit 2 M Salzsäure versetzt und 30 min gerührt. Nach Basifizieren wurde das Produkt mit Dichlormethan extra-

hiert und nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Diimidazolyl-Harnstoff **43** in 70%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Allerdings stellte sich heraus, dass das Produkt nicht wieder vollständig in Lösung zu bringen war. Glücklicherweise konnte jedoch so viel Substanz gelöst werden, dass ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Spektren erhalten werden konnten. Wahrscheinlich bildet der Diimidazolyl-Harnstoff **43** über intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen und π - π -Wechselwirkungen zwischen den Aromaten starke Assoziate aus. Daher kommt es dann vermutlich zu einer so starken Packung im Kristall, die nur noch schwer aufgebrochen werden kann. Trotzdem konnte die Substanz durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert werden.



Vermutlich beginnt die Reaktion mit dem Angriff der primären Amino-Gruppe der Verbindung **41** an die Carbonyl-Gruppe des Triphosgens (**42**) und führt zur Deprotonierung desamins und zur Abspaltung einer Trichlormethoxy-Gruppe des Triphosgens. Diese zerfällt dann nach Abspaltung eines Chlorid-Ions zu Phosgen. Der Trichlormethylester der Carbaminsäure wird vermutlich ebenso von einer primären Amino-Gruppe der Verbindung **41** angegriffen. Die anschließende Deprotonierung desamins und Abspaltung der Trichlormethoxy-Gruppe, die ebenfalls zu Phosgen zerfällt, ergeben den Diimidazolyl-Harnstoff **43**. Die Phosgen-Moleküle können auch zweimal von primären Amino-Gruppen angegriffen werden und unter Abspaltung von HCl-Molekülen den Diimidazolyl-Harnstoff **43** bilden.

Das 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP), oder auch Steglich-Base, könnte einerseits die entstehende Säure abfangen, oder es lagert unter Abspaltung eines Chlorid-Ions Phosgen-Moleküle an. Dieses Intermediat, ein Carbaminsäurechlorid, ist nun elektrophiler als Phosgen und kann eher von Amino-Gruppen der Verbindung **41** angegriffen werden. Durch Abspaltung des 4-Dimethylaminopyridins wird wiederum ein Carbaminsäurechlorid erhalten, das durch einen weiteren Angriff einer primären Amino-Gruppe von **41** und Abspaltung eines Chlorid-Ions den Diimidazolyl-Harnstoff **43** bildet.

3.2.2.2 *N,N'*-Bis{4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenyl]-3*H*-imidazol-2-yl}-harnstoff (55)

Die extreme Schwerlöslichkeit des Diimidazolyl-Harnstoffes **43** machte es unmöglich, diesen in unpolaren Lösungsmitteln zu lösen und mit entsprechenden komplementären Bausteinen umzusetzen. Daher war es von Interesse, einen zum Diimidazolyl-Harnstoff **43** ähnlichen Harnstoff herzustellen, der Substituenten trägt, die die Löslichkeit fördern. Als mögliche Substituenten kommen Polyether-Gruppen in Frage, da diese dafür bekannt sind, die Löslichkeit zu verbessern (siehe Kapitel 1.3.6). Diese sollten zu Beginn der Synthese eingeführt werden, um eine gute Löslichkeit der Intermediate zu gewährleisten und eine spätere, schwierigere Einführung zu vermeiden.

Aus der Diplomarbeit⁷⁵ war bekannt, dass durch die Verwendung von α -Bromketon-Derivaten nach der Cyclisierung mit *N*-Acetylguanidin (**38**) entsprechende Derivate des 2-Amino-4-phenyl-3*H*-imidazols erhalten werden. Außerdem wurde in der Diplomarbeit⁷⁵ das 2-(Acetylamino)-4-(2,6-dimethoxyphenyl)-3*H*-imidazol (**44**) synthetisiert, welches sich über eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in der planaren Konformation stabilisiert (siehe Abbildung 3-9).

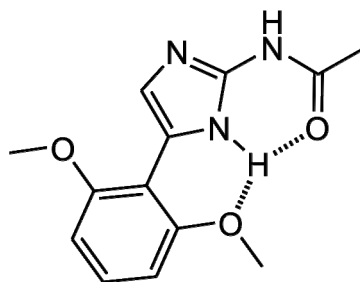
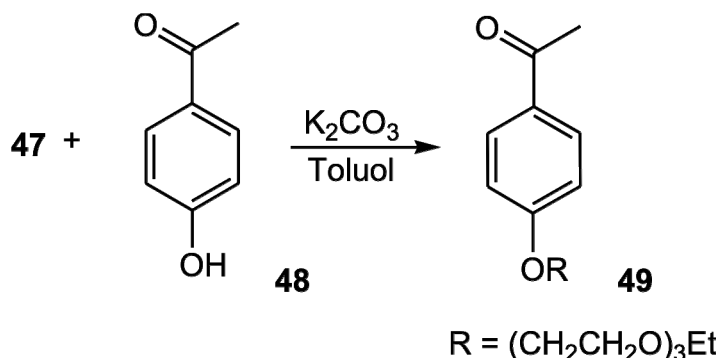


Abbildung 3-9: Stabilisierung durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in der planaren Konformation.

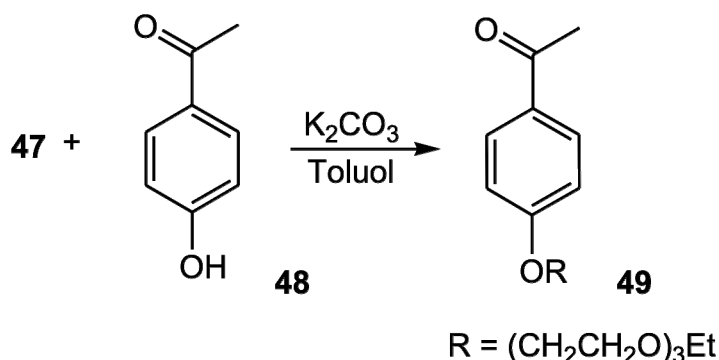
Um diese unerwünschte Stabilisierung zu vermeiden, wurde als Ausgangsmaterial ein Acetophenon-Derivat verwendet, das in 4-Position eine Polyether-Gruppe trägt. Der Polyether-Substituent konnte durch eine Veretherung von 4-Hydroxy-acetophenon (**48**) mit dem Tosylat des Triethylenglycolmonoethylethers (**47**) eingeführt werden.

Um die Hydroxylgruppe des Alkohols **45** in eine bessere Abgangs-Gruppe zu überführen, wurde diese nach Le Mest⁹¹ zum Tosylat **47** umgesetzt. Dafür wurde Triethylenglycolmonoethylether (**45**) mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (**46**) in Pyridin bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nach Ansäuern der Reaktionsmischung mit konzentrierter Salzsäure wurde das

Tosylat **47** mit Dichlormethan extrahiert und in 95%iger Ausbeute und einer durch GC-Analytik bestimmten Reinheit von 92% als hellbraune Flüssigkeit erhalten.

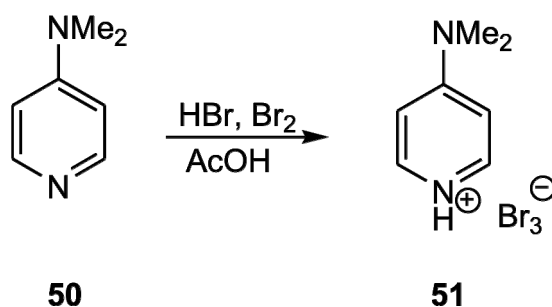


Für die Veretherung zum Acetophenon **49** wurde 4-Hydroxy-acetophenon (**48**) mit dem Tosylat **47** in Toluol für 18 h zum Rückfluss erhitzt, wobei Kaliumcarbonat als Base eingesetzt wurde. Nach Hydrolyse mit Wasser, Aufarbeitung und Chromatographie wurde das gewünschte Acetophenon **49** in 83%iger Ausbeute und einer durch GC-Analytik bestimmten Reinheit von 100% als klare Flüssigkeit erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.



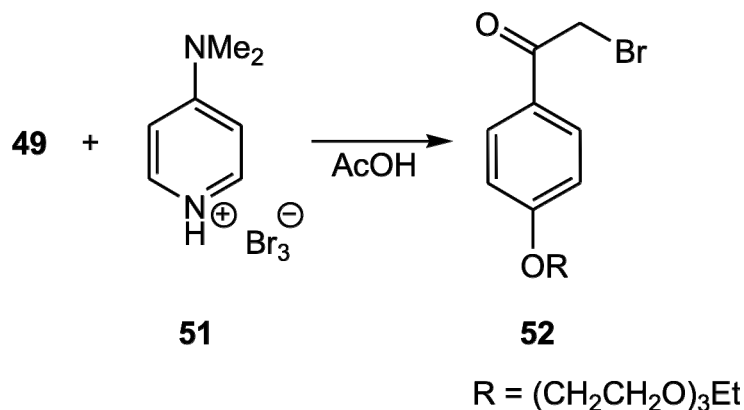
Das für die Cyclisierung zum Imidazolderivat notwendige α -Bromketon **52** wurde durch Bromierung dargestellt. Jedoch führte die Bromierung mit elementarem Brom zu einem Gemisch aus einfach und mehrfach bromierten Produkten. Diese konnten durch Chromatographie nicht getrennt werden. Daher wurde das von Arrieta⁹² vorgestellte milde Bromierungs-Reagenz **51** verwendet.

Dazu wurde 4-(Dimethylamino)-pyridin **50** (DMAP) in Essigsäure gelöst und mit 33%iger Bromwasserstoffsäure in Essigsäure versetzt. Die Lösung wurde mit der äquimolaren Menge elementaren Broms versetzt und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren und Waschen mit *n*-Pentan wurde das Produkt in Ausbeuten von 97% als orangefarbener Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde bestätigt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde.

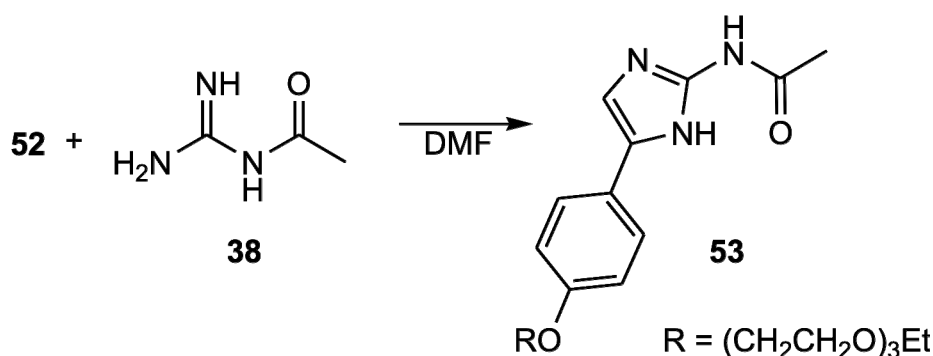


Das 4-(Dimethylamino)-pyridinium-tribromid (**51**) ist in Essigsäure nur wenig löslich. Werden das Bromierungs-Reagenz **51** und das Acetophenon **49** in Essigsäure zur Reaktion gebracht, so wird das in Lösung befindliche Bromierungs-Reagenz **51** für die Bromierung verbraucht. Nun kann erneut festes Bromierungs-Reagenz **51** in Lösung gehen und die Bromierung des Acetophenons zum α -Bromketon **52** fortsetzen.

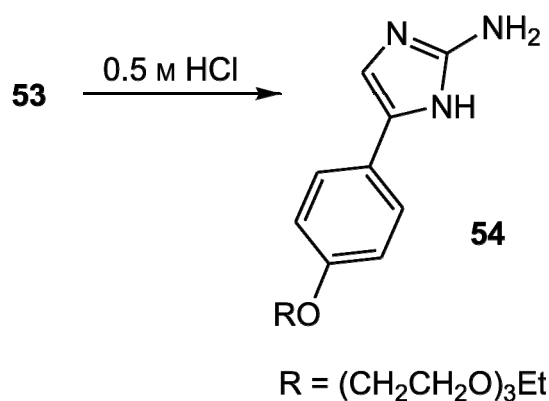
Zur Darstellung des α -Bromketons **52** wurden gleiche Mengen des Acetophenons **49** und des Bromierungs-Reagenzes **51** in Essigsäure für 4 h bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach Verdünnen mit Dichlormethan, Waschen mit Wasser und Entsäuern mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung wurde das α -Bromketon **52** in Ausbeuten von 96% als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.



Zum Aufbau des 2-(Acetylamino)-4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenyl]-3*H*-imidazols (**53**) wurden das α -Bromketon **52** und *N*-Acetylguanidin (**38**) analog zu der oben beschriebenen Darstellung des 2-Amino-4-phenyl-3*H*-imidazols (**39**) für 96 h bei Raumtemperatur in Dimethylformamid gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan/Wasser aufgenommen. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wurde das acetylgeschützte Imidazol in 48%iger Ausbeute als ein gelber Feststoff erhalten. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.



Die Entschützung der Amino-Gruppe des Imidazol-Derivats **53** in 2 M Salzsäure führte zur Zersetzung der gewünschten Substanz. Daher wurden Versuche unternommen, die Entschützung in verdünnterer Salzsäure durchzuführen. Erfolgreich war die Entschützung in 0.5 M Salzsäure. Dazu wurde das Imidazol-Derivat **53** in 0.5 M Salzsäure suspendiert und für 18 h zum Rückfluss erhitzt.



Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Natriumhydrogencarbonat basifiziert, mit Dichlormethan extrahiert und nach Chromatographie an Kieselgel wurde das gewünschte Amin **54** in Ausbeuten von 95% als gelber Feststoff erhalten. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und eine Elementaranalyse charakterisiert, wobei die Elementaranalyse bestätigte, dass es sich um das Amin **54** und nicht um das Hydrochlorid **54**·HCl handelte.

Der versteifte Diimidazolyl-Harnstoff **55** (siehe Abbildung 3-10) konnte trotz Anwendung von unterschiedlichen Synthesestrategien nicht synthetisiert werden.

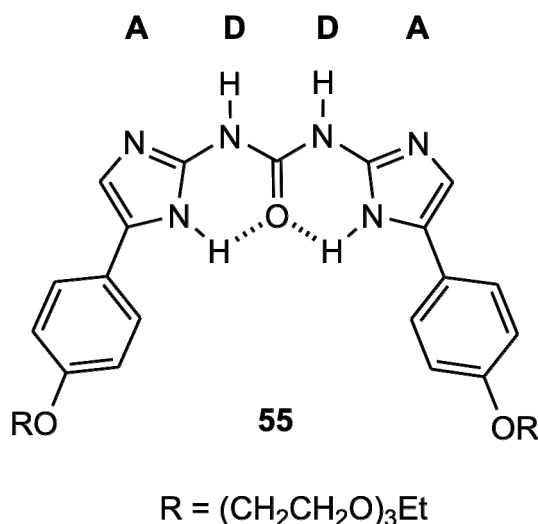
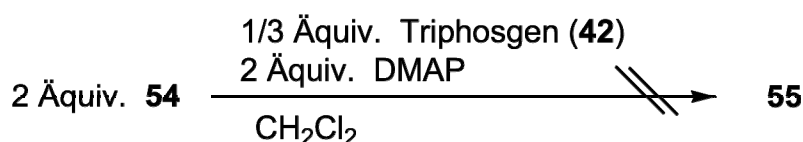


Abbildung 3-10: Symmetrisch substituierter Diimidazolyl-Harnstoff **55** mit löslichkeitsfördernden Substituenten.

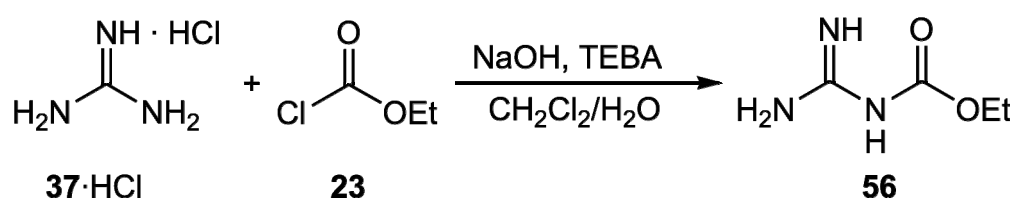
Zuerst wurde versucht, analog zu der Synthese des Diimidazolyl-Harnstoffs **43** den Diimidazolyl-Harnstoff **55** herzustellen. Dazu wurden zwei Äquivalente Amin **54**, ein Drittel Äquivalent Triphosgen (**42**) und zwei Äquivalente 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) in wasserfreiem Dichlormethan zur Reaktion gebracht. Nach 24 h Reaktionszeit wurde laut DC-Kontrolle kein neues Produkt erhalten. Auch ein ESI-Massenspektrum zeigte nur die Startmaterialien.



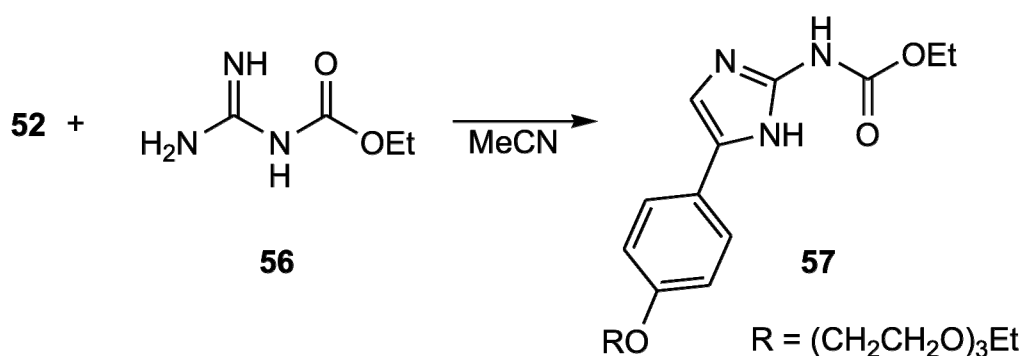
Die hier versuchte Darstellung zum Diimidazolyl-Harnstoff **55** unterscheidet sich von der entsprechenden Synthese des Diimidazolyl-Harnstoffs **43** dadurch, dass hier das Amin **54** und nicht ein Boc-geschütztes Imidazol-Derivat eingesetzt wurde.

Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von substituierten Harnstoffen ist die Reaktion eines Urethans mit einem Amin. Beispielsweise wurde der Dipyridylharnstoff **25** durch die Reaktion des Urethans **24** mit dem Amin **22** erhalten. Für den Versuch, den gewünschten Diimidazolyl-Harnstoff **55** auf diese Weise zu synthetisieren, wurde das Urethan **57** hergestellt. Durch Cyclisierung des α -Halogenketons **52** mit einem entsprechenden Guanidin-Derivat, dem *N*-Ethoxycarbonylguanidin (**56**), kann das Urethan **57** erhalten werden. Das Guanidin-Derivat **56** konnte in Analogie zu einer publizierten Darstellung von einfach geschützten Guanidin-Derivaten synthetisiert werden.⁹³

Guanidiniumhydrochlorid (**37**·HCl) wurde mit vier Äquivalenten Natriumhydroxid und einer katalytischen Menge Benzyltriethylammoniumchlorid (TEBA) (0.02 Äquivalente) als Phasentransfer-Katalysator in einer Mischung aus Wasser und Dichlormethan suspendiert. Bei 0 °C wurde die Mischung mit zwei Äquivalenten Chlorameisensäureethylester (**23**) versetzt. Nach 18 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde der entstandene Feststoff abfiltriert. Bei dem Feststoff handelte es sich um ein Gemisch aus einfach und zweifach geschütztem Guanidin-Derivat. Um das einfach geschützte Guanidin-Derivat **56** zu erhalten, wurde das Gemisch in wenig Eiswasser suspendiert. Nach Abfiltrieren des in Eiswasser unlöslichen zweifach geschützten Guanidin-Derivats wurde das gewünschte *N*-Ethoxycarbonylguanidin (**56**) durch Entfernen des Wassers in 80%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren charakterisiert.



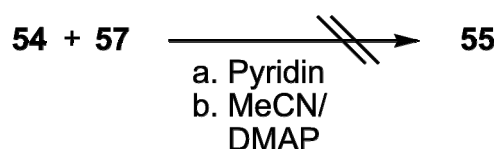
Zum Aufbau des 2-(Ethoxycarbonylamino)-4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenyl]-3*H*-imidazols (**57**) wurden das α -Bromketon **52** und *N*-Ethoxycarbonylguanidin (**56**) für 96 h bei Raumtemperatur in Acetonitril gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dichlormethan/Wasser aufgenommen. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wurde das Urethan in 25%iger Ausbeute als ein gelber Feststoff erhalten. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und einer Elementaranalyse charakterisiert.



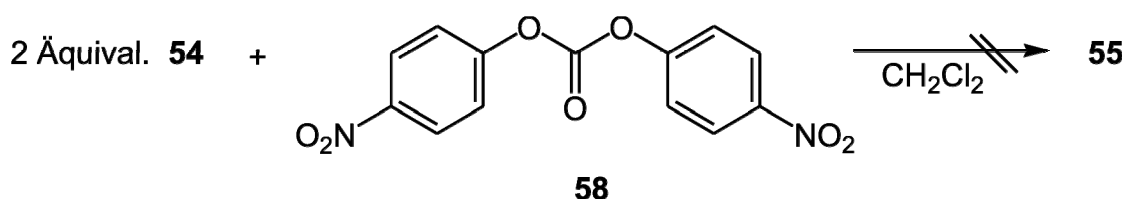
Aber auch mit dem so gewonnenen Urethan **57** gelang die Umsetzung zum symmetrisch substituierten Diimidazolyl-Harnstoff **55** nicht. Zuerst wurde versucht, das Urethan **57** mit dem Amin **54** in der Siedehitze von Pyridin, also bei 115 °C, miteinander zur Reaktion zu bringen. Jedoch konnte nach wenigen Stunden per DC-Kontrolle nur die Zersetzung des Urethans **57**

beobachtet werden. Die ESI-Analyse der Reaktionsmischung zeigte nur das Amin **54**. Wahrscheinlich hatte sich das Urethan **57** durch die hohe Temperatur zersetzt.

Daher wurde versucht, das Urethan **57** und das Amin **54** in der Siedehitze von Acetonitril, also bei 82 °C, zur Reaktion zu bringen. Zwar fand keine Zersetzung des Urethans **57** statt, allerdings bildete sich auch nach einer Woche Reaktionszeit nicht der gewünschte Diimidazolyl-Harnstoff **55**. Auch nach Zugabe eines Äquivalents 4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP) fand keine Umsetzung zum gewünschten Produkt statt.



Eine dritte Möglichkeit zur Darstellung von substituierten Harnstoffen ist die Reaktion eines Carbonats mit entsprechendem Amin. Aus der Literatur⁹⁴ war bekannt, dass sich das Bis(4-nitrophenyl)-carbonat **58** mit Aminen besonders gut zu symmetrischen oder unsymmetrischen Harnstoffen umsetzen lässt. Daher wurde das Carbonat **58** mit dem Amin **54** in Dichlormethan für 72 h zum Rückfluss erhitzt.



Leider konnte auch bei diesem Versuch zur Darstellung des Diimidazolyl-Harnstoffs **55** das gewünschte Produkt nicht erhalten werden. Laut DC-Kontrolle und ESI-Massenspektrum konnten nur die Startmaterialien, das Amin **54** und das Carbonat **58**, gefunden werden.

Aufgrund dieser erfolglosen Synthese-Versuche wurde in dieser Arbeit nicht weiter versucht, den Diimidazolyl-Harnstoff **55** herzustellen.

3.2.3 Versteifte, unsymmetrisch substituierte Harnstoffe

Für den Aufbau von unsymmetrisch substituierten Harnstoffen muss die *E,Z*-Konformation der Harnstoff-Einheit stabilisiert werden, da diese mit ihrem DA-Muster einen äußeren Baustein der Erkennungsdomäne ADDA bildet. Die Stabilisierung in der *E,Z*-Konformation kann durch die Ausbildung einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung erfolgen.

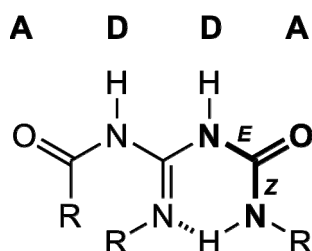


Abbildung 3-11: Stabilisierende, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in unsymmetrisch substituierten Harnstoffen.

Das AD-Muster für die ADDA-Domäne kann durch einen Heterocyclus in das Molekül eingebaut werden. Beispielsweise können Isocytosin (**30**) oder 2-Amino-4,6-pyrimidindion (**59**) eingesetzt werden (siehe Abbildung 3-12).

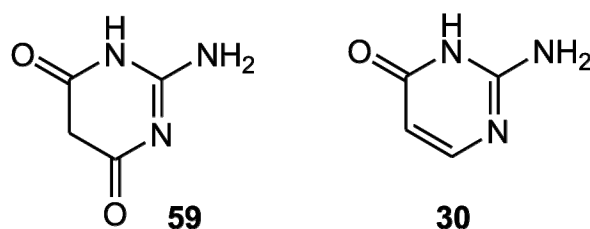
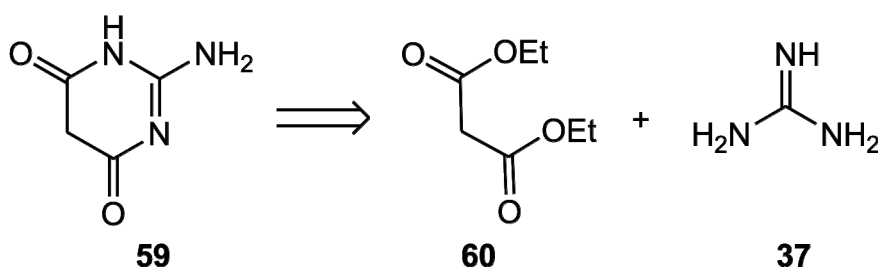


Abbildung 3-12: 2-Amino-4,6-pyrimidindion (**59**) und Isocytosin (**30**).

Wie schon erwähnt, war aus der Diplomarbeit bekannt, dass Isocytosin **30** in unpolaren Lösungsmitteln praktisch nicht löslich ist. In Analogie dazu kann davon ausgegangen werden, dass das 2-Amino-4,6-pyrimidindion (**59**) ebenfalls in unpolaren Lösungsmitteln zu wenig löslich wäre. Deshalb ist es notwendig, Substituenten einzuführen, die die Löslichkeit in unpolaren organischen Lösungsmitteln fördern. Wie schon besprochen, sind Polyether-Gruppen mögliche Substituenten, die die Löslichkeit verbessern können (siehe Kapitel 1.3.6). Die Polyether-Substituenten sollen zu Beginn der Synthese eingeführt werden, um eine spätere schwierigere Einführung zu vermeiden und eine gute Löslichkeit der Intermediate zu gewährleisten.

3.2.3.1 *N*-[5,5-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-4,6-dion-2-yl]-*N'*-(*n*-butyl)-harnstoff (**65**)

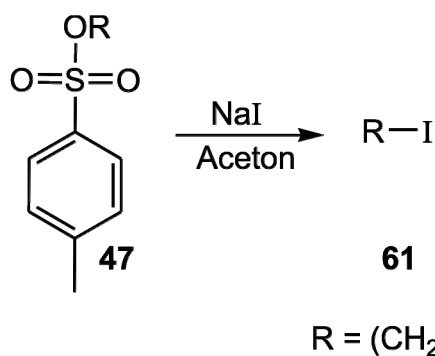
Der Aufbau des 4,6-Pyrimidindion-Heterocyclus **59** kann durch Kondensation von Malonsäurediethylester (**60**) und Guanidin (**37**) erfolgen.



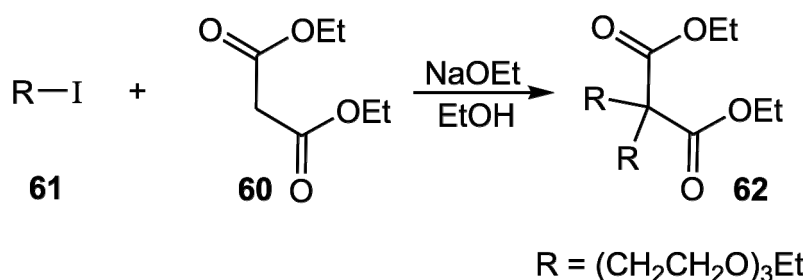
Wie schon erwähnt, kann davon ausgegangen werden, dass das 2-Amino-4,6-pyrimidindion (**59**) in unpolaren Lösungsmittel ähnlich schwer löslich ist wie Isocytosin (**30**). Deshalb ist es notwendig, Substituenten einzuführen, die die Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln fördern. Die Einführung von Substituenten ist beispielsweise durch Alkylierung des Malonsäurediethylesters (**60**) möglich.

Die zweifache Alkylierung von Malonsäurediethylester (**60**) mit dem Tosylat **47** wurde analog zum Organikum⁹⁵ durchgeführt. Die Reaktion ergab ein Produktgemisch, aus dem der gewünschte, zweifach alkylierte Malonester **62** nur mit Ausbeuten von $\leq 20\%$ erhalten werden konnte.

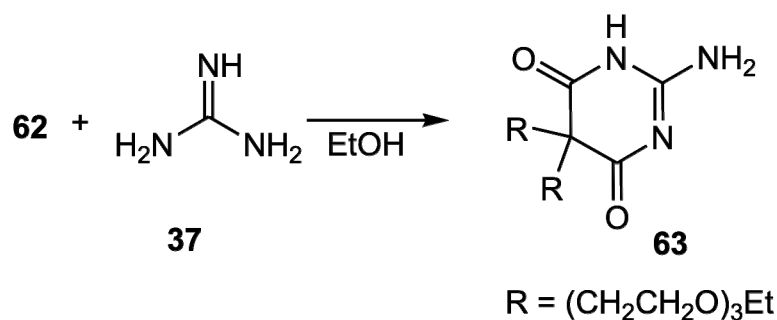
Da ein Alkyljodid ein besseres Alkylierungsmittel als ein Tosylat ist, wurde das Tosylat **47** nach Purves⁹⁶ durch eine Finkelstein-Reaktion in das Iodid **61** überführt. Dazu wurde das Tosylat **47** mit der dreifachen Menge Natriumiodid in Aceton gelöst und bei Raumtemperatur für 96 h gerührt. Nach Aufarbeitung und Destillation wurde das Iodid **61** in 73%iger Ausbeute und einer durch GC-Analytik bestimmten Reinheit von 90% erhalten.



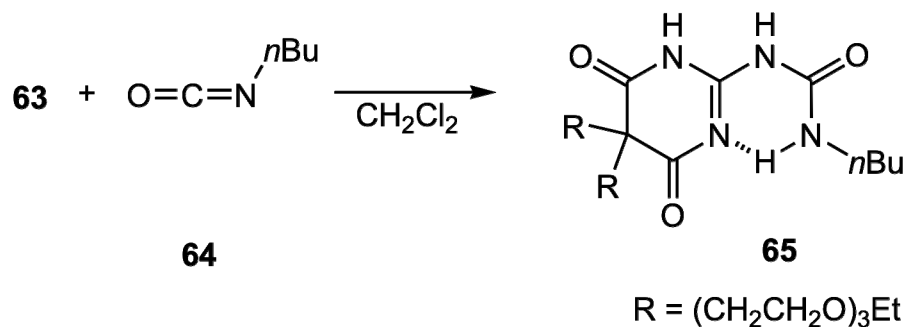
Die zweifache Alkylierung von Malonsäurediethylester (**60**) mit dem Iodid **61** als Alkylierungsmittel wurde ebenfalls analog zum Organikum⁹⁵ durchgeführt. Hierbei wurde Malonsäurediethylester (**60**) mit der doppelten Menge Natriumethanolat und dem Iodid **61** für 18 h in Ethanol zum Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wurde der gewünschte zweifach alkylierte Malonester **62** in Ausbeute von 48% als eine farblose Flüssigkeit erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.



Die Kondensation des zweifach alkylierten Malonesters **62** mit der freien Guanidin-Base (**37**) ergab das 4,6-Pyrimidindion **63**. Die freie Guanidin-Base (**37**) wurde aus Guanidiniumhydrochlorid (**37**·HCl) mit Natriumethanolat in Ethanol hergestellt. Guanidin (**37**) und der zweifach alkylierte Malonester **62** wurden in Ethanol für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels, saurer Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurde das 4,6-Pyrimidindion **63** in 55%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.

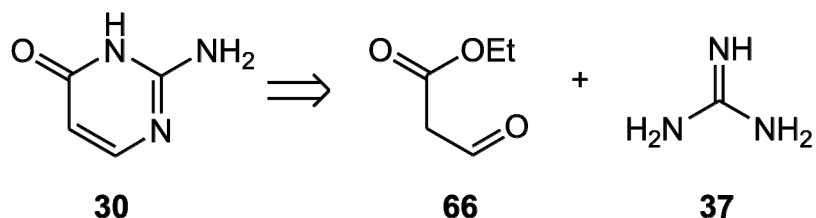


Um nun den unsymmetrisch substituierten Pyrimidindion-Harnstoff **65** aufzubauen, wurde das 4,6-Pyrimidindion-Derivat **63** in Dichlormethan gelöst, mit der gleichen Menge *n*-Butylisocyanat (**64**) versetzt und für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Pyrimidindion-Harnstoff **65** an Kieselgel chromatographiert und in 82%iger Ausbeute als farbloses, sehr viskoses Öl erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert. Der Pyrimidindion-Harnstoff **65** zeichnete sich durch sehr gute Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln aus.



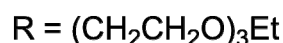
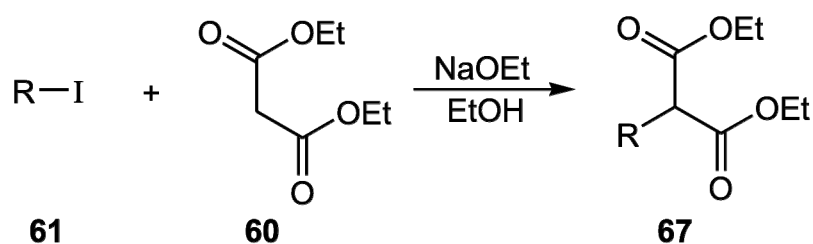
3.2.3.2 *N*-Butyl-*N'*-[5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-4-(3*H*)-on-2-yl]-harnstoff (74)

Der Aufbau von Isocytosin **30** kann durch Kondensation von Guanidin (**37**) mit einem 2-Formyl-carbonsäureester **66** erfolgen.

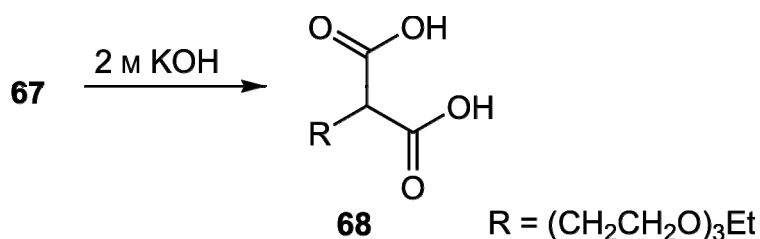


Da sich als löslichkeitsfördernder Substituent die Polyether-Gruppe bewährt hatte, sollte diese auch hier zu Beginn der Synthese eingeführt werden, um eine gute Löslichkeit der Intermediate zu gewährleisten und eine spätere schwierigere Einführung zu vermeiden. Die Einführung des löslichkeitsfördernden Substituenten ist auch hier durch Alkylierung von Malonsäurediethylester (**60**) möglich.

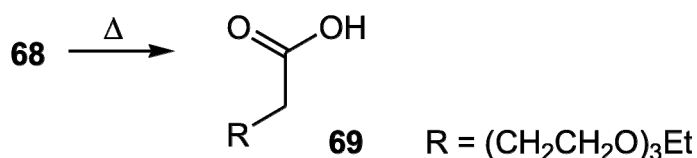
Die Alkylierung von Malonsäurediethylester (**60**) wurde analog zu einer Vorschrift aus dem Organikum⁹⁵ durchgeführt. Hierbei wurden gleiche Mengen Natriumethanolat, Malonsäurediethylester (**60**) und Iodid **61** für 18 h in Ethanol zum Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wurde der gewünschte alkylierte Malonester **67** als farblose Flüssigkeit in Ausbeute von 92% erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.



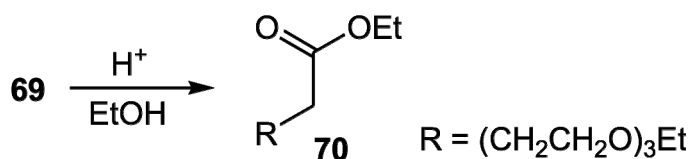
Um den Malonester **67** zu verseifen, wurde dieser für 24 h in 2 M Kaliumhydroxid-Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Nach Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure wurde die Reaktionsmischung für 5 h kontinuierlich mit Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Chromatographie an Kieselgel wurde die Malonsäure **68** in 99%iger Ausbeute und einer durch GC-Analytik bestimmten Reinheit von 97% als ein farbloses Öl erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR- und Massenspektren charakterisiert. Für diese Verbindung konnten weder eine Elementaranalyse noch ein hochaufgelöstes Massenspektrum erhalten werden.



Die Decarboxylierung der Malonsäure **68** zur Säure **69** wurde analog zu einer Vorschrift aus dem Organikum⁹⁷ durchgeführt. Die Malonsäure **68** wurde ohne Lösungsmittel für 30 min auf eine Temperatur von 170 °C erhitzt, wobei eine kräftige Kohlenstoffdioxid-Entwicklung beobachtet wurde. Nach Abkühlung wurde die Säure an Kieselgel chromatographiert und in 100%iger Ausbeute als ein farbloses Öl erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.

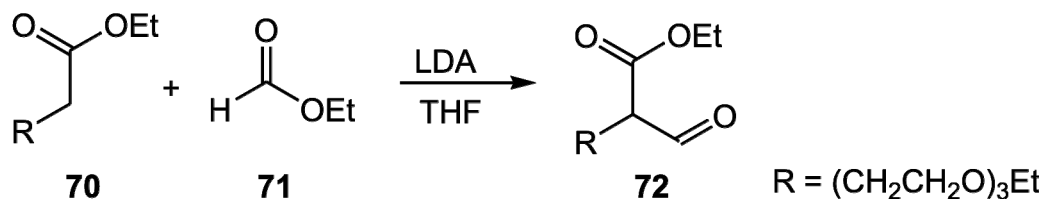


Die Veresterung der Säure **69** zum Ester **70** wurde ebenfalls nach einer Vorschrift aus dem Organikum⁹⁸ durchgeführt. Die Säure **69** wurde in wasserfreiem Ethanol gelöst, mit katalytischen Mengen konzentrierter Schwefelsäure versetzt und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeitung und Chromatographie wurde der Ester **70** in 91%iger Ausbeute als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.

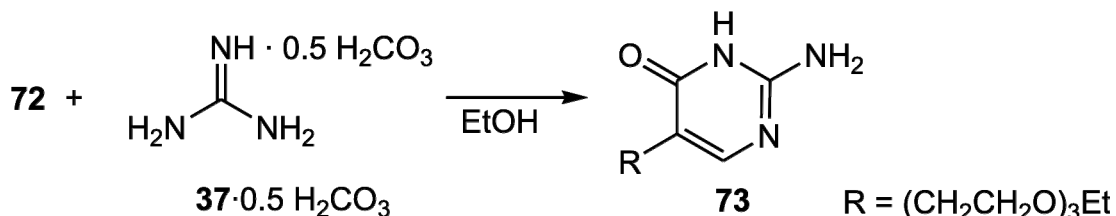


Die Einführung der Formyl-Gruppe zum Aldehyd **72** wurde durch Formylierung des Esters **70** erreicht. Hierbei wurde der Ester **70** in wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und auf -78 °C abgekühlt. In der Kälte wurde der Ester **70** mit Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert. Nach Zugabe der dreifachen Menge Ameisensäureethylester (**71**) und Rühren für 3 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Essigsäure abgebrochen. Nach Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurde der Aldehyd **72** in 55%iger Ausbeute als eine leicht gelbliche Flüssigkeit erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR- und Massenspektren charakterisiert. Aus den NMR-Spektren geht hervor, dass der Aldehyd **72** zu 66% in der Aldehyd-Form vorliegt. Eine stimmige Elementaranalyse konnte nicht erhalten werden.

Jedoch konnte ein hochaufgelöstes Massenspektrum aufgenommen werden, aus dem die exakte Masse der Verbindung hervorgeht.

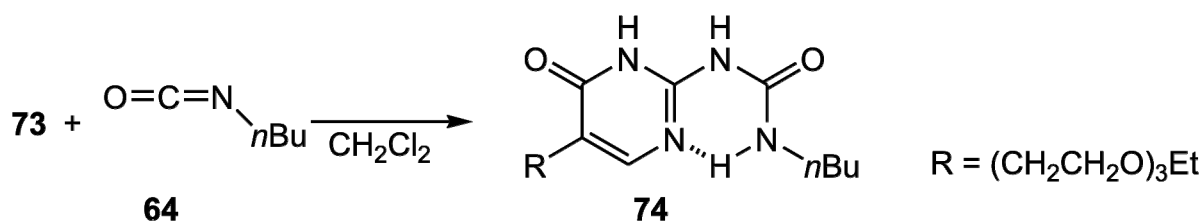


Die Kondensation des Aldehyds **72** mit der freien Guanidin-Base (**37**) ergab das Isocytosin **73**. Dazu wurden gleiche Mengen Aldehyd **72** und Guanidiniumcarbonat (**37**·0.5 H₂CO₃) in Ethanol suspendiert und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels, Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurde das Isocytosin **73** in 81%iger Ausbeute als farbloser Feststoff erhalten. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.



Im polaren Medium liegt das Guanidiniumcarbonat (**37**·0.5 H₂CO₃) im Gleichgewicht mit der freien Guanidin-Base **37** vor. Im vermutlich ersten Reaktionsschritt greift Guanidin (**37**) den Aldehyd **72** nucleophil an und bildet unter Wasserabspaltung eine Imin-Zwischenstufe. Im zweiten Reaktionsschritt greift eine weitere freie Amino-Gruppe das Carbonyl-Kohlenstoff-Atom des Esters nucleophil an. Nach Abspaltung eines Ethanol-Moleküls und Tautomerie wird das Isocytosin **73** erhalten.

Um nun den unsymmetrisch substituierten Pyrimidinon-Harnstoff **74** aufzubauen, wurde das Isocytosin-Derivat **73** in Dichlormethan gelöst, mit der dreifachen Menge *n*-Butylisocyanat (**64**) versetzt und für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Pyrimidinon-Harnstoff **74** an Kieselgel chromatographiert und in 90%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert. Der Pyrimidinon-Harnstoff **74** zeichnet sich durch sehr gute Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln aus.



3.3 DDAD-Bausteine

Eine DDAD-Domäne kann erhalten werden, wenn ein Aminopyridin-Derivat und eine Harnstoff-Einheit miteinander verknüpft werden.

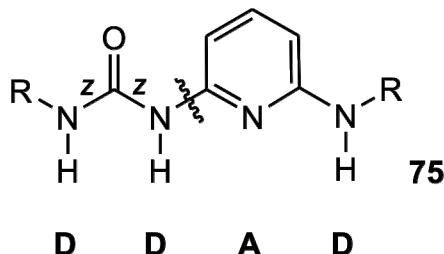


Abbildung 3-13: Das *Z,Z*-Konformer des Pyridyl-Harnstoffs **75** besitzt eine DDAD-Domäne.

Durch die Verwendung eines Pyridin-Derivats kann keine Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet werden, die die Domäne in der gewünschten *Z,Z*-Konformation stabilisiert. Dadurch ist eine Verdrillung der Harnstoff-Einheit auch hier denkbar. Durch Rotation um die C-N_{py}-Harnstoff-Bindung liegt die Harnstoff-Einheit auch in der unerwünschten *Z,E*-Konformation vor und wird durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in dieser verdrillten Konformation stabilisiert (siehe Abbildung 3-14). In der verdrillten Konformation besitzt der Pyridin-Harnstoff **75** nicht mehr die gewünschte DDAD-Bindedomäne.

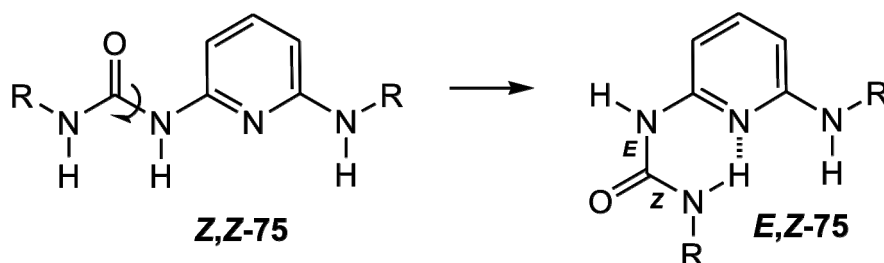
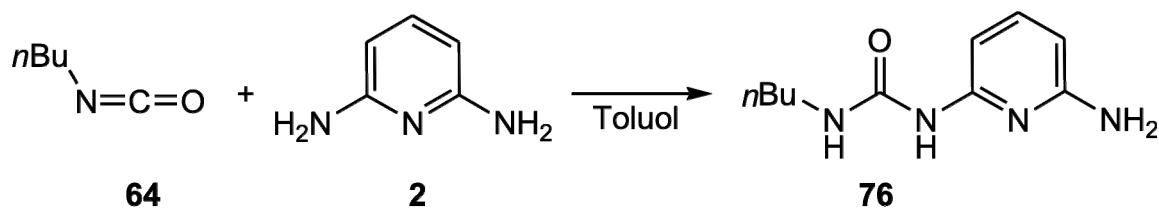


Abbildung 3-14: Stabilisierung des Pyridin-Harnstoffs **75** durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in der verdrillten *E,Z*-Konformation.

3.3.1 *N*-(6-Amino-2-pyridyl)-*N'*-(*n*-butyl)-harnstoff (**76**)

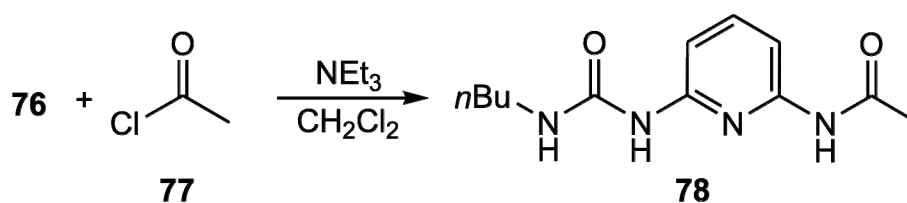
Der Pyridin-Harnstoff **76** wurde nach einer von Kühl⁴³ vorgeschlagenen Synthese synthetisiert. Danach wurde das Amin **2** in Toluol suspendiert und für 1 h auf 50 °C erwärmt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit dem Isocyanat **64** versetzt und für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Das Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt und in 20%iger Ausbeute als ein brauner Feststoff erhalten. Die kleine Ausbeute kann auf die geringe Nucleophilie der Amino-

Gruppen des Amins **2** zurückgeführt werden. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde belegt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde. Der Pyridin-Harnstoff **76** war in unpolaren Lösungsmitteln mäßig gut löslich.



3.3.2 *N*-(6-Acetylamino-2-pyridyl)-*N'*-(*n*-butyl)-harnstoff (**78**)

Durch Acylierung der primären Amino-Gruppe des Pyridin-Harnstoffs **76** wurde der acylierte Pyridin-Harnstoff **78** erhalten. Statt einer primären Amino-Gruppe trägt die DDAD-Domäne nun eine Amid-Gruppe. Von Brammer⁴³ wurde eine Acylierung mit Essigsäureanhydrid vorgeschlagen, die eine Ausbeute von 73% lieferte. Durch die Verwendung von Acetylchlorid konnte eine Ausbeute von 86% erreicht werden. Dafür wurden der Pyridin-Harnstoff **76** und Triethylamin in Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit der gleichen Mengen Acetylchlorid (**77**) versetzt. Nach 48 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser hydrolysiert. Nach Aufarbeitung und Umkristallisieren wurde der acylierte Pyridin-Harnstoff **78** in 86%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde belegt, dass die gewünschte Substanz erhalten wurde. Der acylierte Pyridin-Harnstoff **78** war in unpolaren Lösungsmitteln nicht löslich.

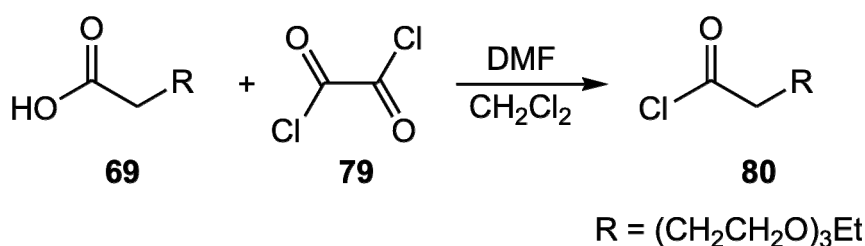


3.3.3 *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-(5,8,11-trioxatridecanoylamino)-2-pyridyl]-harnstoff (**81**)

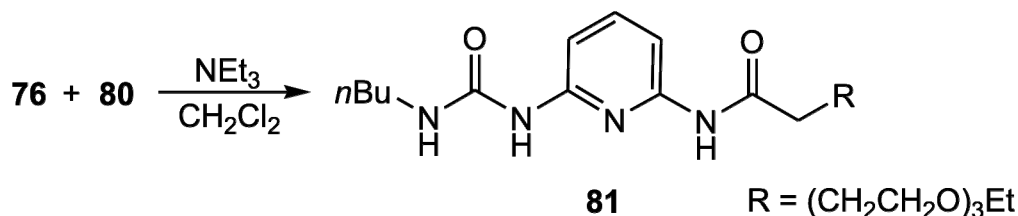
Um eine DDAD-Domäne zu erhalten, die auch in unpolaren Lösungsmitteln sehr gut löslich ist, sollte ein Polyether-Substituent in das Molekül eingeführt werden. Um ebenfalls einen acylierten Harnstoff zu erhalten, wurde anstelle von Acetylchlorid (**77**) das 5,8,11-Trioxatridecansäurechlorid (**80**) eingesetzt. Da Säurechloride üblicherweise aus den entsprechenden Säuren hergestellt werden, wurde die 5,8,11-Trioxatridecansäure (**69**) benötigt. Die Säure **69**

wurde als Intermediat für die Synthese des Pyrimidinon-Harnstoffs **74** benötigt und ihre Synthese wurde in Kapitel 3.2.3.2 besprochen.

Für die Darstellung des Säurechlorids **80** wurde die Säure **69** in Dichlormethan und einer katalytischen Menge Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von Oxalsäuredichlorid (**79**) wurde die Reaktionsmischung für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen der flüchtigen Komponenten wurde das Säurechlorid **80** in quantitativer Ausbeute als eine farblose Flüssigkeit erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, und Massenspektren charakterisiert. Aus den Spektren ging hervor, dass das Säurechlorid **80** noch mit etwa 10% der Säure **69** verunreinigt war. Daher wurde kein Versuch unternommen, eine Elementaranalyse der Substanz zu erhalten. Aufgrund der hohen Reaktivität und des unangenehmen Geruchs des Säurechlorids **80** wurde auf eine Reinigung verzichtet.



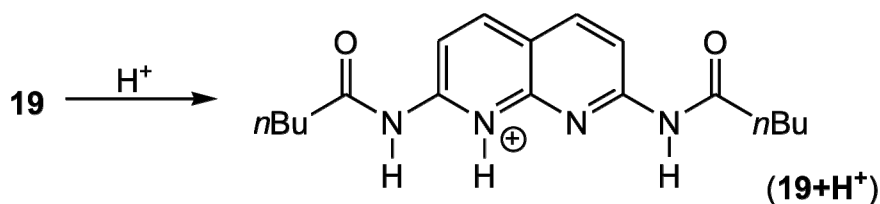
Für die Darstellung des löslichen, unsymmetrisch substituierten und acylierten Harnstoffs **81** wurden der Pyridin-Harnstoff **76** und Triethylamin in Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit der gleichen Menge 5,8,11-Trioxatridecansäurechlorid (**80**) versetzt. Nach 48 h Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung mit Wasser hydrolysiert. Nach Chromatographie an Kieselgel wurde der lösliche Pyridin-Harnstoff **81** in Ausbeuten von 91% als ein farbloses Harz erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert. Der Pyridin-Harnstoff **81** zeichnete sich durch sehr gute Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln aus.



3.3.4 Protoniertes Naphthyridin ($19+\text{H}^+$)

Wie in der Diplomarbeit⁷⁵ und in Kapitel 1.3.7 vorgestellt, kann das Wasserstoffbrückenbindungs-Muster eines Moleküls durch Protonierung verändert werden. Durch die Zugabe

von *p*-Toluolsulfonsäure zu einer Lösung des Naphthyridin-Derivates **19** kann die DAAD-Domäne durch Protonierung in die gewünschte DDAD-Domäne überführt werden.



Die *p*-Toluolsulfonsäure liegt üblicherweise als Monohydrat vor. Um zu vermeiden, dass das Kristallwasser bei der Wirt-Gast-Komplexbildung die Bindungsstellen blockiert, wurde es entfernt. Dazu wurde die *p*-Toluolsulfonsäure i. Vak. auf 100 °C erwärmt und für 1 h bei dieser Temperatur belassen.

3.4 AADA-Baustein 3-(2,6-Dimethylphenyl)-pyrimido[4,5-*b*]-1,8-naphthyridin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion (**92**)

Ein Azaanthracen-Derivat kann als AADA-Baustein dienen (siehe Abbildung 3-15). Das Azaanthracen enthält als Strukturbausteine das 1,8-Naphthyridin (**1**) mit dem AA-Muster und das Pyrimidon (**83**) mit dem DA-Muster.

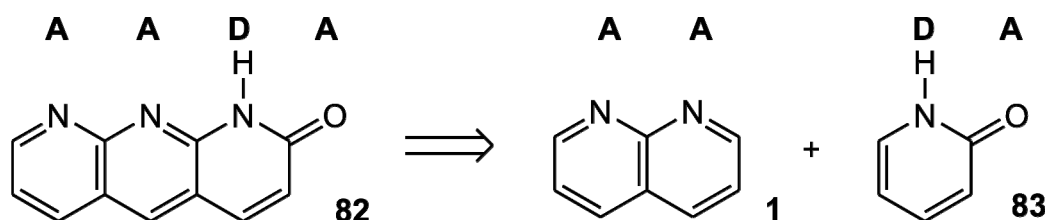
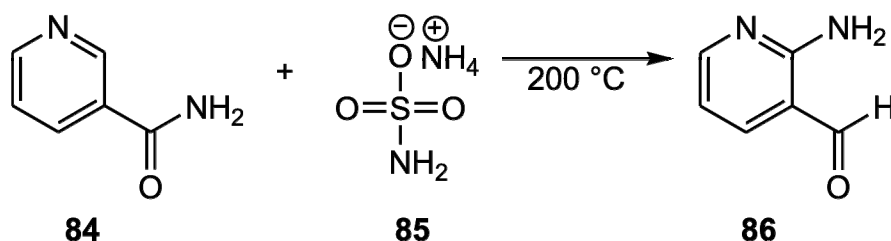


Abbildung 3-15: Baustein mit der AADA-Bindedomäne (**82**).

Die in dieser Arbeit verbesserte Synthese des Azaanthracen-Derivats nach Brammer^{43,43} wird im Folgenden vorgestellt.

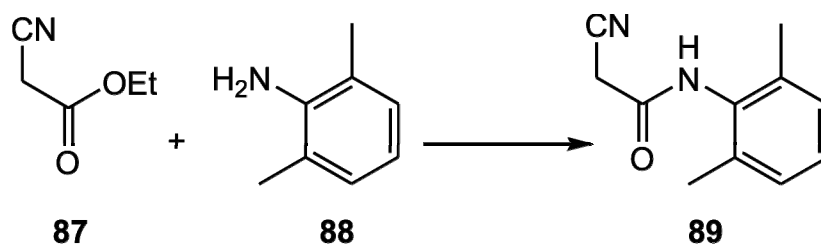
Für die Synthese des Aldehyds **86** wurden Nicotinsäureamid (**84**) und Ammoniumsulfamat (**85**) für 8 h auf 200 °C erhitzt. Nach Aufnahme des Reaktionsproduktes in Wasser und Basifizieren wurde ein Feststoff erhalten, der in verdünnter Salzsäure für 4 h zum Rückfluss erhitzt wurde. Nach Neutralisieren der erkalteten Reaktionsmischung konnte der Aldehyd **86** mit Diethylether extrahiert und als gelber Feststoff in der literaturbekannten geringen Ausbeute von 11% erhalten werden. Da die Ausgangsmaterialien in ausreichender Menge zur

Verfügung standen, konnte die Reaktion in einem großen Ansatz durchgeführt werden, und es wurden mehrere Gramm des Aldehyds **86** erhalten. Der Schmelzpunkt und ein ^1H -NMR-Spektrum bestätigten, dass es sich um den gewünschten Aldehyd **86** handelte.

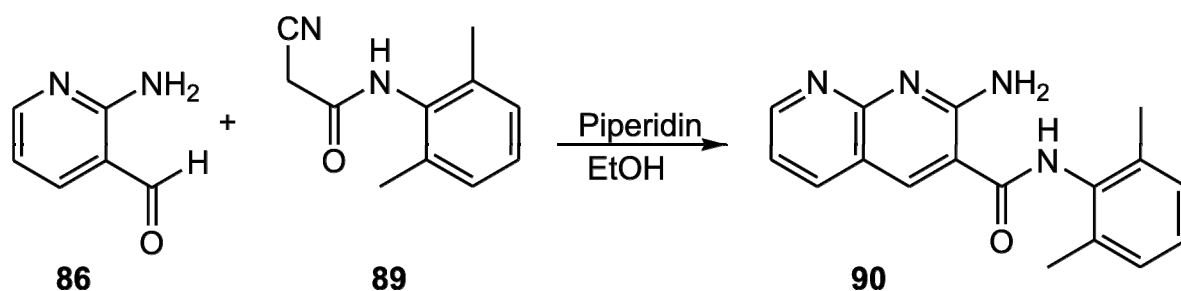


Das zweite für die Friedländer-Kondensation benötigte Reagenz, das Cyanacetamid-Derivat **89**, wurde durch Reaktion eines primären Amins mit Cyanoessigsäureethylester (**87**) erhalten. Um eine Löslichkeit des gewünschten Azaanthracen-Derivats **82** in unpolaren Lösungsmitteln zu erreichen, wurde von Brammer ein Substituent in das Molekül eingebaut, der die Packung im Kristall stört. Dies wurde durch einen senkrecht zur Molekülebene ausgerichteten Substituenten erreicht. Deshalb wurde als primäres Amin das 2,6-Dimethylanilin (**88**) gewählt. Der 2,6-Dimethylphenyl-Substituent richtet sich durch die *ortho*-Methyl-Gruppen senkrecht zur Molekülebene aus (siehe auch Kapitel 1.3.6). Dadurch wird die Kristallpackung gestört und es kommt zur Verbesserung der Löslichkeit (siehe Abbildung 1-14).

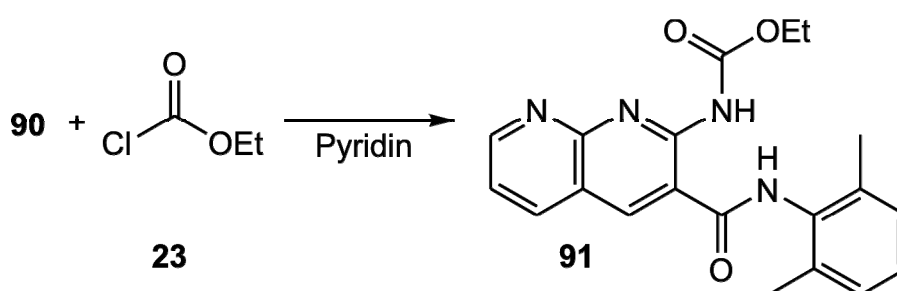
Daher wurden gleiche Mengen Cyanoessigsäureethylester (**87**) und 2,6-Dimethylanilin (**88**) bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach 16 h sollte der entstandene Feststoff abfiltriert werden. Da allerdings nach dieser Synthesevorschrift kein Produkt erhalten werden konnte, wurden die Bedingungen dahingehend verändert, dass die Reaktion bei erhöhter Temperatur durchgeführt wurde. Das Amin **88** und der Ester **87** wurden für 6 h auf 150 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung für 72 h bei 4 °C verwahrt. Das gewünschte Produkt konnte auf diese Weise erhalten und abfiltriert werden. Das Cyanacetamid-Derivat **89** wurde in 12%iger Ausbeute als ein kristalliner Feststoff erhalten. Die Ausbeute von Brammer war mit 21% um etwa 10% höher. Da die Ausgangsmaterialien auch hier in ausreichender Menge zur Verfügung standen, konnte die Reaktion in einem großen Ansatz durchgeführt werden. Durch Schmelzpunkt und ein ^1H -NMR-Spektrum wurde sichergestellt, dass es sich bei der vorliegenden Substanz um die gewünschte Verbindung handelte.



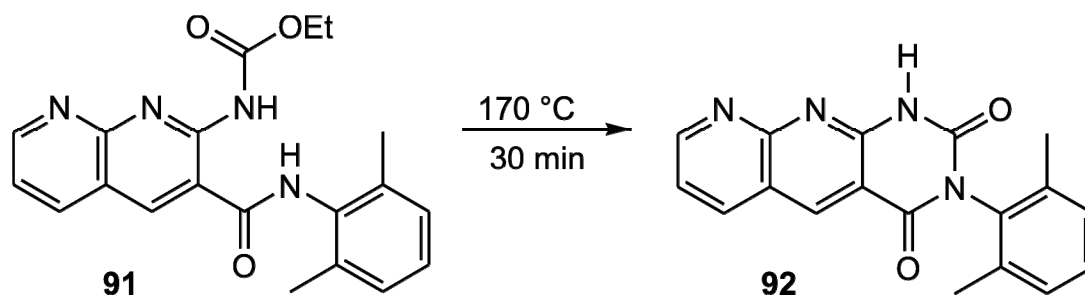
Für den Aufbau des Naphthyridin-Heterocyclus' durch Friedländer-Kondensation wurden der Aldehyd **86** und das Cyanacetamid-Derivat **89** zur Reaktion gebracht. Es wurden gleiche Mengen der Ausgangsmaterialien in Ethanol gelöst und mit Piperidin als Base für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde zur Vervollständigung der Kristallisation die Reaktionsmischung für 18 h bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ verwahrt. Das Naphthyridin **90** konnte abfiltriert und in einer Ausbeute von 53% als ein gelber Feststoff erhalten werden.



Für die Cyclisierung zum AADA-Baustein **92** ist die Einführung eines C=O-Bausteins notwendig. Von Brammer wurde dafür ein Chlorameisensäureester verwendet. Dazu wurde im ersten Schritt die primäre Amino-Gruppe des Naphthyridins **90** mit Chlorameisensäureethylester (**23**) zum Urethan **91** umgesetzt. Das Naphthyridin **90** wurde in wasserfreiem Pyridin gelöst und tropfenweise mit der doppelten Menge Chlorameisensäureethylester (**23**) versetzt. Nach 18 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Das Urethan **91** wurde in 88%iger Ausbeute als ein gelber Feststoff erhalten. Der Schmelzpunkt und ein ^1H -NMR-Spektrum bestätigten, dass es sich um das gewünschte Urethan **91** handelte.



Die Darstellung des gewünschten AADA-Bausteins **92** wurde durch thermische Cyclisierung des Urethans **91** erreicht. Dazu wurde das Urethan **91** für 30 min auf $170\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt. Die Reinigung des Rohprodukts wurde in der Literatur durch Umkristallisieren beschrieben, was aber nicht nachvollzogen werden konnte. Daher wurde das Rohprodukt zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert. Somit konnte der AADA-Baustein **92** in 70%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten werden.



3.5 AAAA-Bausteine

Als einfachster AAAA-Baustein wäre ein Tetraazatetracen-Derivat **93** denkbar (siehe Abbildung 3-16). Durch die vier nebeneinander angeordneten Pyridin-Stickstoffatome würde eine AAAA-Domäne erhalten werden.

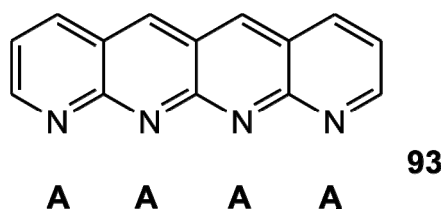


Abbildung 3-16: Tetraazatetracen-Derivat **93** als AAAA-Baustein.

Da schon Anthracen aufgrund von aromatischen π - π -Stapel-Wechselwirkungen in unpolaren Lösungsmitteln sehr schlecht löslich ist, kann davon ausgegangen werden, dass das Tetracen-Derivat **93** in unpolaren Lösungsmitteln ebenfalls aufgrund der aromatischen π - π -Stapel-Wechselwirkungen nicht löslich ist.

Ein weiteres Molekül, das eine AAAA-Domäne besitzt, ist das Sulfuran-Derivat **94**:

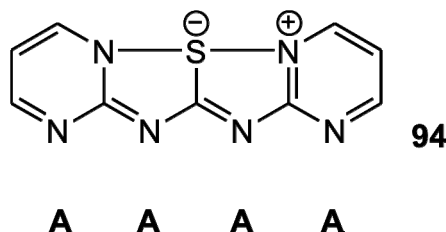
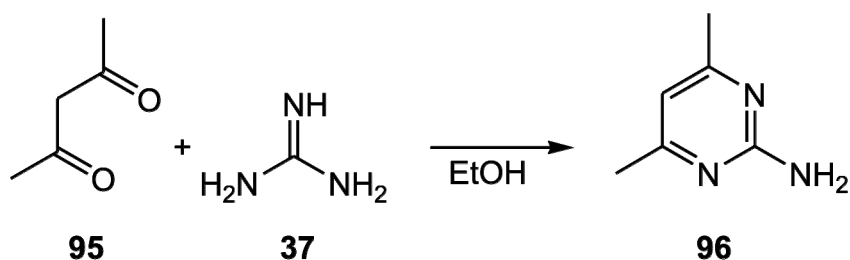


Abbildung 3-17: Sulfuran-Derivat **94** mit AAAA-Domäne.

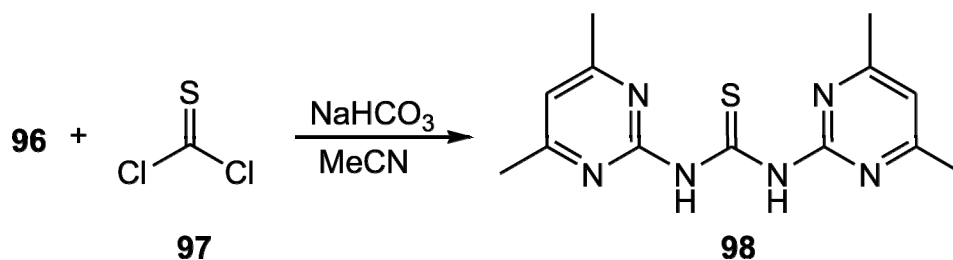
Von Akiba⁸⁶ wurden diverse Verbindungen des Typs **94** synthetisiert. Sulfurane sind hypervalente Schwefelverbindungen und können durch Oxidation eines entsprechenden Thioharnstoffs dargestellt werden.

3.5.1 2,4,8,10-Tetramethyl-6λ⁴-pyrimido-[1,2:2,3]-[1,2,4]-thiadiazolo-[1,5:1,5][1,2,4]-thiadiazolo-[2,3:1,2]-pyrimidin (**100**)

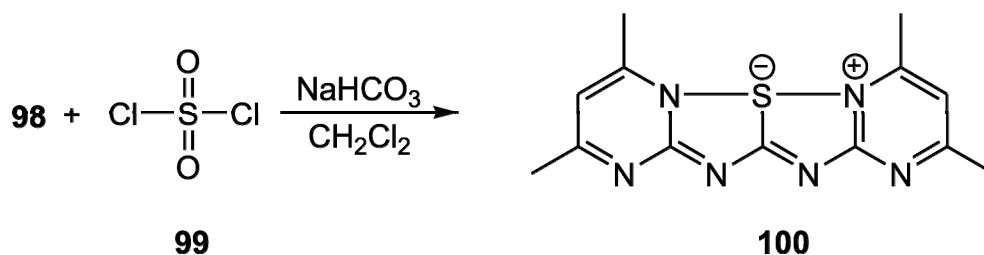
Der Aufbau des Pyrimidins **96** wurde durch Kondensation von Acetylaceton **95** und Guanidin **22** erreicht. Hierbei wurden gleiche Mengen der Ausgangsmaterialien in Ethanol gelöst und für 18 h in der Siedehitze zur Reaktion gebracht. Nach Entfernen des Lösungsmittels und Umkristallisieren wurde das Pyrimidin **96** als farbloser Feststoff in Ausbeuten von 44% erhalten. Durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren wurde sichergestellt, dass das gewünschte Pyrimidin **96** erhalten wurde.



Nach einer Synthesevorschrift von Akiba⁸⁶ wurde anschließend der Thioharnstoff **98** dargestellt. Dazu wurden gleiche Mengen Pyrimidin **96** und Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril suspendiert, mit der halben Menge Thiophosgen (**97**) versetzt und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Hydrolyse konnte der gewünschte Thioharnstoff **98** in Ausbeuten von 59% als brauner Feststoff abfiltriert werden. Für die Verbindung konnte lediglich ein Schmelzpunkt von 214 °C gefunden werden und nicht, wie in der Literatur angegebenen war, von 231 °C. Daher wurden zur Absicherung noch IR-, NMR- und Massenspektren der Verbindung aufgenommen. Diese bestätigten, dass es sich bei der hergestellten Verbindung um den gewünschten Thioharnstoff **98** handelte. Aufgrund der breiten Signale in den NMR-Spektren kann auch bei dieser Verbindung davon ausgegangen werden, dass das Molekül durch Rotation um die C-N-Thioamid-Bindung in verschiedenen Rotameren (siehe Kapitel 3.2.1.2) vorliegt.



Analog zur Vorschrift von Akiba⁸⁶ wurde das Sulfuran **100** durch Oxidation mit Sulfurylchlorid (**99**) dargestellt. Dazu wurde der Thioharnstoff **98** in wasserfreiem Dichlormethan gelöst und mit der gleichen Menge Sulfurylchlorid (**99**) versetzt. Nach 24 h Reaktionszeit bei Raumtemperatur wurde ein vierfacher Überschuss Natriumhydrogencarbonat hinzugefügt, um die bei der Reaktion freigesetzte Säure zu neutralisieren. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt an Kieselgel chromatographiert. Die gewünschte hypervalente Verbindung **100** wurde in 31%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Die Substanz war in unpolaren Lösungsmitteln nicht löslich. Der Schmelzpunkt der Substanz lag oberhalb von 300 °C und konnte nicht bestimmt werden. Deshalb wurden IR-, NMR- und Massenspektren aufgenommen, die bestätigten, dass es sich bei der erhaltenen Substanz um die gewünschte hypervalente Verbindung **100** handelte.



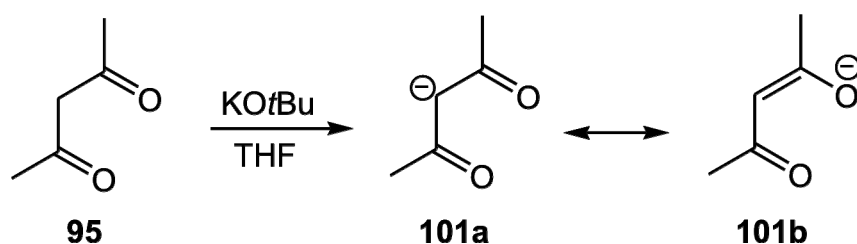
Aus den NMR-Spektren geht hervor, dass die Methyl-Gruppen in 4-Position im Gegensatz zu den Methyl-Gruppen in 6-Position des Pyrimidinrings um 0.15 ppm tieffeldverschoben sind. Der Tieffeldshift wird wahrscheinlich durch den Anisotropie-Kegel der C-S-Bindung hervorgerufen, weshalb die Abschirmung der Methyl-Gruppen verringert wird.

3.5.2 3,9-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-2,4,8,10-tetramethyl-6 λ^4 -pyrimido-[1,2:2,3]-[1,2,4]-thiadiazolo-[1,5:1,5][1,2,4]-thiadiazolo-[2,3:1,2]-pyrimidin (**107**)

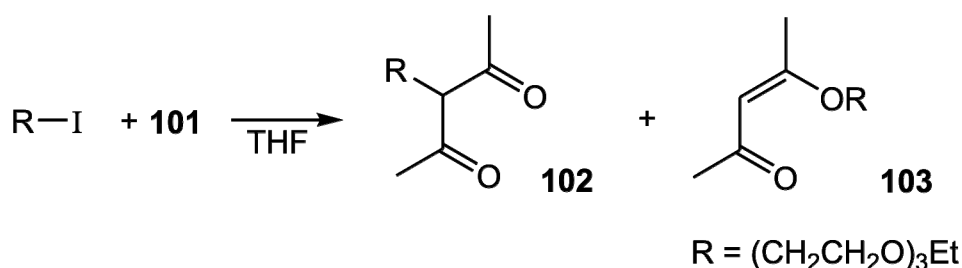
Da der AAAA-Baustein **100** in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich war, sollte ein ähnliches Molekül synthetisiert werden, das löslichkeitsfördernde Substituenten trägt. Als löslichkeitsfördernd hatten sich Polyether-Gruppen bewährt, so dass es für sinnvoll erachtet wurde, diese auch in den AAAA-Baustein einzubauen. Wieder sollten die Substituenten zu Beginn der

Synthese eingeführt werden, um einerseits eine gute Löslichkeit der Intermediate zu gewährleisten und um eine spätere, schwierigere Einführung der Substituenten zu vermeiden.

So wurde im ersten Schritt Acetylaceton (**95**) mit dem Iodid **61** alkyliert. Jedoch führte die Alkylierung zu einem 1:1-Gemisch aus dem gewünschtem C-alkylierten Produkt **102** und dem unerwünschten O-alkylierten Nebenprodukt **103**. Durch Base wird aus Acetylaceton **95** das entsprechende Anion **101** gebildet, wobei die negative Ladung delokalisiert ist.



Das C-alkylierte Produkt wird gebildet, wenn das Kohlenstoff-Atom in 3-Position als Nucleophil reagiert. Das O-alkylierte Produkt wird gebildet, wenn ein Sauerstoff-Atom des Enolats als Nucleophil reagiert. Für die Alkylierung wurden je zwei Äquivalente Kalium-*tert*-butanolat und Acetylaceton **95** in Tetrahydrofuran suspendiert. Nach Beendigung der Reaktion wurde die Mischung mit einem Äquivalent des Iodids **61** versetzt und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Das Produktgemisch konnte durch Chromatographie getrennt werden. Das gewünschte C-alkylierte Acetylaceton-Derivat **102** wurde in 44% Ausbeute als farblose Flüssigkeit erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.



Aus der Interpretation der ^1H -NMR-Untersuchungen ging hervor, dass das Acetylaceton-Derivat **102** zu 66% in der Enol-Form (**102b**) vorliegt. Acetylaceton (**95**) selbst liegt zu 85% enolisiert vor.⁹⁹

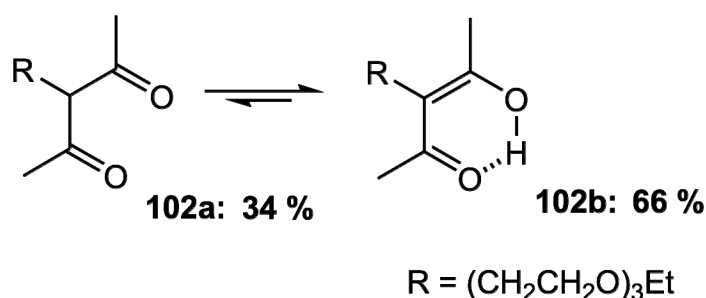
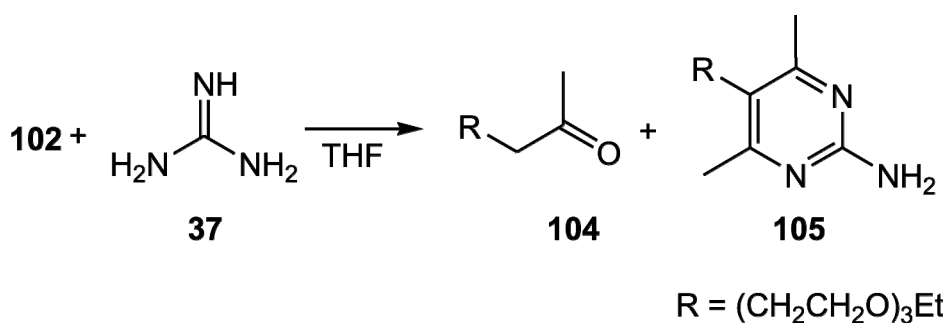


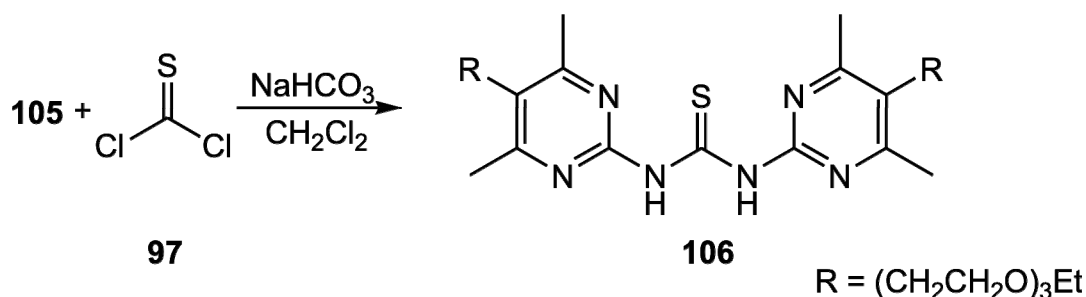
Abbildung 3-18: Tautomere des Acetylaceton-Derivates **102**.

Der Syntheseweg zur Darstellung des Pyrimidins **96** eignete sich nicht für die Synthese des Pyrimidins **105**. Laut GC-Analytik enthielt die Produktmischung hauptsächlich das Keton **104** und nur zu $\leq 5\%$ das gewünschte Pyrimidins **105**. Das Keton **104** wurde vermutlich durch eine Retro-Esterkondensation erhalten, wobei die Acetyl-Gruppe durch Ethanolat als Essigsäureethylester abgespalten wurde. Um dieser Abspaltung entgegenzuwirken, wurde statt Ethanol Tetrahydrofuran als Lösungsmittel verwendet. Daher wurde die deprotonierte Guanidin-Base **22** mit der gleichen Menge des Acetylaceton-Derivates **102** in Tetrahydrofuran für 18 h zur Reaktion gebracht. Die Bildung des unerwünschten Ketons **104** konnte nicht verhindert werden, jedoch konnte der Anteil des gewünschten Pyrimidins **105** in der Reaktionsmischung laut GC-Analytik auf 50% verbessert werden. Nach Aufarbeitung und Chromatographie an Kieselgel wurde das Pyrimidin **105** in 40%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Die Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.

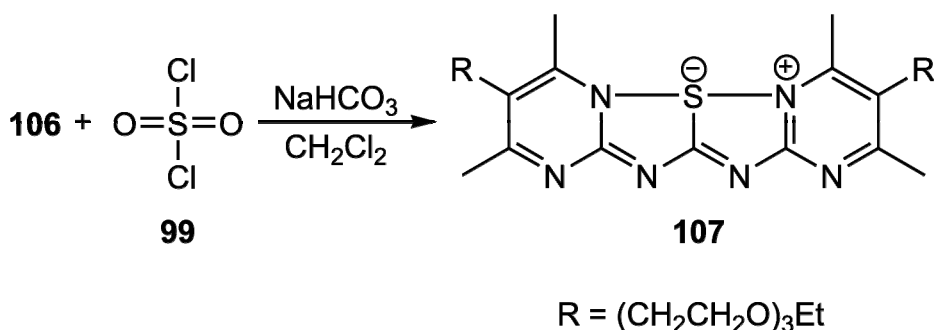


Die Darstellung des Thioharnstoffs **106** konnte analog zur Darstellung des Thioharnstoffs **102** durchgeführt werden. Hierbei wurden je zwei Äquivalente des Pyrimidins **105** und Natriumhydrogencarbonat in Acetonitril suspendiert, mit einem Äquivalent Thiophosgen **97** versetzt und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Aufarbeiten und Chromatographie an Kieselgel wurde der Thioharnstoff **106** in Ausbeuten von 80% als ein gelbes Öl erhalten. Die Substanz wurde durch IR-, NMR-, und Massenspektren charakterisiert. Trotz mehrfacher Reinigungsversuche durch Chromatographie konnte die Substanz nicht soweit gereinigt werden, dass

eine stimmige Elementaranalyse der Substanz erhalten werden konnte. Jedoch konnte ein hochaufgelöstes Massenspektrum erhalten werden, aus dem die exakte Masse der Substanz hervorgeht.



Die Oxidation zum AAAA-Baustein **107** wurde analog zu der Synthese der hypervalenten Verbindung **100** durchgeführt. Dazu wurde der Thioharnstoff **106** in wasserfreiem Dichlormethan gelöst, mit der gleichen Menge Sulfurylchlorid (**99**) versetzt und bei Raumtemperatur zur Reaktion gebracht. Nach 24 h wurde ein vierfacher Überschuss Natriumhydrogencarbonat dazu gegeben, um die bei der Reaktion freigesetzte Säure zu neutralisieren. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel chromatographiert und anschließend aus Diethylether umkristallisiert. Der AAAA-Baustein **107** wurde in 85%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Die Substanz zeichnete sich durch sehr gute Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln aus und wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR-, Massenspektren und Elementaranalyse charakterisiert.

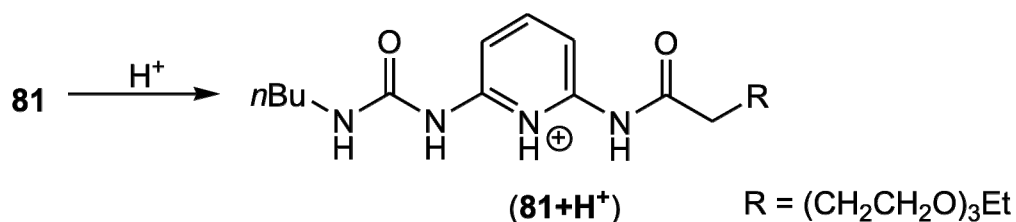


Aus den NMR-Spektren geht hervor, dass die Methyl-Gruppen in 4-Position im Gegensatz zu den Methyl-Gruppen in 6-Position des Pyrimidinrings um 0.13 ppm tieffeldverschoben sind. Der Tieffeldshift wird wahrscheinlich durch den Anisotropie-Kegel der C-S-Bindung hervorgerufen, weshalb die Abschirmung der Methyl-Gruppen verringert wird. Um einen weiteren Beweis für die Struktur der hypervalenten Verbindung **107** zu erhalten, wäre eine Einkristallröntgenstrukturuntersuchung notwendig gewesen. Für diese Untersuchungen ist ein gut gewachsener Kristall erforderlich. Trotz mehrfacher Kristallisations-Versuche konnten von der Substanz lediglich Kristalle erhalten werden, die für eine Einkristallröntgenstrukturuntersuchung zu klein waren. Wahrscheinlich ist, dass die Polyether-Substituenten, die für eine

gute Löslichkeit der Verbindung sorgen, auf der anderen Seite das gleichmäßige Kristallwachstum stören.

3.6 DDDD-Baustein ($81+H^+$) durch Protonierung des Pyridin-Harnstoffs **81**

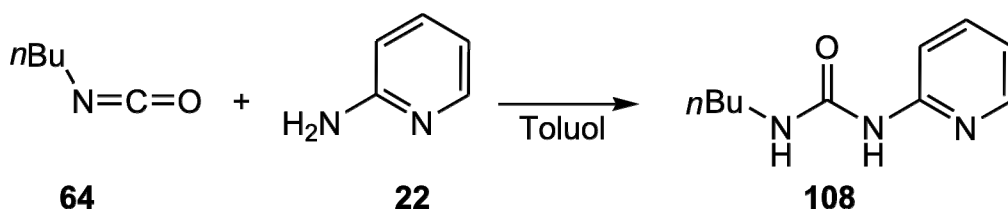
Ein Molekül, das eine DDDD-Domäne beinhaltet, konnte bisher nicht synthetisiert werden. Wie in der Diplomarbeit⁷⁵ und in Kapitel 1.3.7 gezeigt, kann aber das Wasserstoffbrückenbindungs-Muster eines Moleküls durch Protonen verändert werden. Durch die Zugabe von *p*-Toluolsulfonsäure zu einer Lösung des Pyridin-Harnstoffs **81** kann die DDAD-Domäne durch Protonierung in die gewünschte DDDD-Domäne überführt werden.



p-Toluolsulfonsäure liegt üblicherweise als Monohydrat vor. Um zu vermeiden, dass das Kristallwasser bei der Wirt-Gast-Komplexbildung die Bindungsstellen blockiert, wurde es entfernt. Dazu wurde die *p*-Toluolsulfonsäure i. Vak. auf 100 °C erwärmt und für 1 h bei dieser Temperatur belassen (siehe Kapitel 3.3.4).

3.7 DDA-Baustein *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-(2-pyridyl)-harnstoff (**108**)

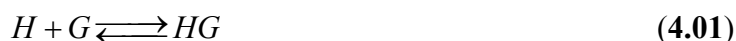
Der Pyridin-Harnstoff **108** wurde nach einer von Kühl⁴¹ vorgeschlagenen Synthese synthetisiert. Dazu wurde das Amin **22** in Toluol gelöst, mit dem Isocyanat **64** versetzt und für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert. Der Pyridin-Harnstoff **108** wurde mit 28%iger Ausbeute als ein farbloser Feststoff erhalten. Das Vorhandensein der Substanz wurde durch Schmelzpunkt, IR-, NMR- und Massenspektren abgesichert. Der Pyridin-Harnstoff **108** war in unpolaren Lösungsmitteln gut löslich.



4 Methoden zur Untersuchung von Wirt-Gast-Komplexen

In dieser Arbeit wurden Wirt-Gast-Komplexe untersucht, die über Wasserstoffbrückenbindungen supramolekulare Assoziate bilden. Für die Bestimmung der Freien Bindungsenthalpie, respektive der Assoziationskonstanten der supramolekularen Aggregate, wurden die ^1H -NMR-Titration und die Isothermale Titrations-Kalorimetrie (ITC) angewendet. Die Funktionsweise und die Bestimmung der entsprechenden Parameter werden im Folgenden vorgestellt.

Die Reaktion zwischen einem Wirt H (host) und einem Gast G (guest) zu einem Wirt-Gast-Komplex (HG) ist eine Gleichgewichts-Reaktion und kann beschrieben werden durch:



Durch Anwenden des Massenwirkungsgesetzes ergibt sich die Assoziationskonstante K_{ass} :

$$K_{\text{ass}} = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad (4.02)$$

$[HG]$ = Konzentration des Wirt-Gast-Komplexes

$[H], [G]$ = Konzentration des nicht komplexierten Wirts/Gastes

Die jeweilige Gesamtkonzentration von Wirt oder Gast setzt sich zusammen aus der Konzentration des Wirt-Gast-Komplexes und der Konzentration von freiem Wirt oder Gast:

$$[H]_0 = [HG] + [H] \quad (4.03)$$

$$[G]_0 = [HG] + [G] \quad (4.04)$$

$[H]_0, [G]_0$ = Gesamtkonzentration des Wirts/Gastes

Aus (4.02) wird mit (4.03) und (4.04):

$$K_{\text{ass}} = \frac{[HG]}{([H]_0 - [HG])([G]_0 - [HG])} \quad (4.05)$$

Die Konstante K_{ass} steht im Zusammenhang mit der Freien Bindungsenthalpie $\Delta_r G$:

$$\Delta_r G = -RT \ln(K_{\text{ass}}) \quad (4.06)$$

Deshalb kann die Konstante K_{ass} zur Beschreibung für die Stärke von Komplexen benutzt werden.

4.1 ^1H -NMR-Titration

4.1.1 Theoretische Grundlagen

Die Gleichung (4.05) enthält die Komplexkonzentration $[HG]$ als unbekannte Größe. Daher muss ein Zusammenhang zwischen der Komplexkonzentration und einer messbaren Eigenschaft des Wirtsmoleküls hergestellt werden. Diese Eigenschaft muss für die quantitative Bestimmung der Assoziation in Abhängigkeit von der zugesetzten Gastmenge betrachtet werden. Der Grad der Änderung ist ein Maß für die Komplexbildung. Die Eigenschaft E ist für den freien und den vollständig komplexierten Wirt durch E_{frei} respektive E_{max} gegeben. Bei der Mischung des Wirts H (host) mit dem Gast G (guest) und bei einer raschen Einstellung des Gleichgewichts wird die Eigenschaft des Wirts den Wert E_{obs} annehmen, der sich als gewichteter Mittelwert aus E_{frei} und E_{max} ergibt:

$$E_{\text{obs}} = \frac{[H]}{[H]_0} E_{\text{frei}} + \frac{[HG]}{[H]_0} E_{\text{max}} \quad (4.07)$$

Die chemische Verschiebung in der NMR-Spektroskopie ist eine Folge von unterschiedlichen Elektronendichteverteilungen an den Atomkernen. Durch die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindung verändert sich die Elektronendichte am beteiligten Wasserstoffatom, und es kommt zu einer entsprechenden Verschiebung des Signals im ^1H -NMR-Spektrum. Da im Vergleich zur NMR-Zeitskala ein schneller Austausch zwischen freiem und gebundenem Wirt stattfindet, kann im ^1H -NMR-Spektrum nur der Mittelwert der Signalsätze beobachtet werden. Erfolgt die Zugabe des Gastes nach und nach zu einer Lösung des Wirts, kann durch ^1H -NMR-Messung nach jeder Zugabe die Abhängigkeit zwischen der chemischen Verschiebung und der zugesetzten Gastmenge bestimmt werden. Die bei der ^1H -NMR-Titration beobachtete Eigenschaft E_{obs} des Wirt-Moleküls ist die chemische Verschiebung δ_{obs} . Daher wird Gleichung (4.07) zu:

$$\delta_{\text{obs}} = \frac{[H]}{[H]_0} \delta_{\text{frei}} + \frac{[HG]}{[H]_0} \delta_{\text{max}} \quad (4.08)$$

δ_{obs} = beobachtete chemische Verschiebung des Signals während der Titration

δ_{frei} = chemische Verschiebung des Signals für den nichtkomplexierten Wirt

δ_{max} = chemische Verschiebung des Signals für den vollständig komplexierten Wirt

Außerdem gilt:

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \delta_{\text{obs}} - \delta_{\text{frei}} \quad (4.09)$$

$$\Delta\delta_{\text{max}} = \delta_{\text{max}} - \delta_{\text{frei}} \quad (4.10)$$

$\Delta\delta_{\text{obs}}$ = Änderung der beobachteten chemischen Verschiebung eines Wasserstoffatoms des Wirts während der Titration

$\Delta\delta_{\text{max}}$ = maximale Änderung der chemischen Verschiebung eines Wasserstoffatoms bei vollständiger Komplexierung

Setzt man (4.09) und (4.10) in (4.08) ein erhält man:

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{[H]}{[H]_0} \delta_{\text{frei}} + \frac{[HG]}{[H]_0} (\Delta\delta_{\text{max}} + \delta_{\text{frei}}) - \delta_{\text{frei}} \quad (4.11)$$

Durch Umformen erhält man:

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{[H]}{[H]_0} \delta_{\text{frei}} + \frac{[HG]}{[H]_0} \Delta\delta_{\text{max}} + \frac{[HG]}{[H]_0} \delta_{\text{frei}} - \delta_{\text{frei}} \quad (4.12)$$

Durch Ausklammern ergibt sich:

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{[HG]}{[H]_0} \Delta\delta_{\text{max}} + \left(\frac{[H] + [HG] - [H]_0}{[H]_0} \right) \delta_{\text{frei}} \quad (4.13)$$

Mit (4.03) wird der Zähler des zweiten Terms Null und dadurch ergibt sich:

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{[HG]}{[H]_0} \Delta\delta_{\text{max}} \quad \text{oder} \quad [HG] = \frac{\Delta\delta_{\text{obs}}}{\Delta\delta_{\text{max}}} [H]_0 \quad (4.14)$$

Dieser Zusammenhang zwischen der Wirt-Gast-Komplex-Konzentration $[HG]$ und der Änderung der beobachtbaren chemischen Verschiebung δ_{obs} kann nun in die Gleichung (4.05) eingesetzt werden:

$$K_{\text{ass}} = \frac{\frac{\Delta\delta_{\text{obs}}}{\Delta\delta_{\text{max}}} [H]_0}{\left([H]_0 - \frac{\Delta\delta_{\text{obs}}}{\Delta\delta_{\text{max}}} [H]_0 \right) \left([G]_0 - \frac{\Delta\delta_{\text{obs}}}{\Delta\delta_{\text{max}}} [H]_0 \right)} \quad (4.15)$$

Aus der Gleichung (4.15) könnte nun die Assoziationskonstante berechnet werden, da alle erforderlichen Größen bekannt sind. Allerdings kann $\Delta\delta_{\text{max}}$ (maximale Änderung der chemischen Verschiebung) oft nicht bestimmt werden, da sich der Punkt, an dem der Wirt vollständig mit dem Gast gesättigt ist, oft aus Löslichkeitsgründen nicht feststellen lässt. Daher ist es sinnvoll, die Formel (4.15) derart umzustellen, dass eine Funktion mit $\Delta\delta_{\text{obs}}$ als abhängige Variable und mit der Gastkonzentration $[G]_0$ als unabhängiger Variable erhalten wird. Aus (4.04) wird durch Umstellen:

$$[HG] = [G]_0 - [G] \quad (4.16)$$

Mit (4.16) folgt aus (4.06):

$$K_{\text{ass}} = \frac{([G]_0 - [G])}{([H]_0 - ([G]_0 - [G]))([G]_0 - ([G]_0 - [G]))} \quad (4.17)$$

daraus ergibt sich:

$$K_{\text{ass}} = \frac{[G]_0 - [G]}{([H]_0 - [G]_0 + [G])([G])} \quad (4.18)$$

Umstellen und Auflösen der Klammer führt zu:

$$[H]_0[G] - [G]_0[G] + [G]^2 = \frac{[G]_0}{K_{\text{ass}}} - \frac{[G]}{K_{\text{ass}}} \quad (4.19)$$

und in der Normalform der Quadratischen Gleichung:

$$([G])^2 + \left([H]_0 - [G]_0 + \frac{1}{K_{\text{ass}}} \right) ([G]) - \frac{[G]_0}{K_{\text{ass}}} = 0 \quad (4.20)$$

Durch Lösen der Quadratischen Gleichung ergibt sich unter Vernachlässigung des negativen Ergebnisses:

$$[G] = -\frac{[H]_0}{2} + \frac{[G]_0}{2} - \frac{1}{2K_{\text{ass}}} + \sqrt{\frac{1}{4} \left([H]_0 - [G]_0 + \frac{1}{K_{\text{ass}}} \right)^2 + \frac{[G]_0}{K_{\text{ass}}}} \quad (4.21)$$

Gleichung (4.14) wird mit Gleichung (4.16) zu:

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{\Delta\delta_{\text{max}}}{[H]_0} ([G]_0 - [G]) \quad (4.22)$$

Und durch Ersetzen der Gast-Konzentration durch (4.21) erhält man:

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{\Delta\delta_{\text{max}}}{[H]_0} \left(\frac{[H]_0}{2} + \frac{[G]_0}{2} + \frac{1}{2K_{\text{ass}}} - \sqrt{\frac{1}{4} \left([H]_0 - [G]_0 + \frac{1}{K_{\text{ass}}} \right)^2 + \frac{[G]_0}{K_{\text{ass}}}} \right) \quad (4.23)$$

oder:

$$\Delta\delta_{\text{obs}} = \frac{\Delta\delta_{\text{max}}}{2[H]_0} \left([H]_0 + [G]_0 + (K_{\text{ass}})^{-1} - \sqrt{([H]_0 - [G]_0)^2 + (K_{\text{ass}})^{-2} + 2[H]_0 (K_{\text{ass}})^{-1} + 2[G]_0 (K_{\text{ass}})^{-1}} \right) \quad (4.24)$$

Nun können durch Kurvenanpassung mit dem Programm „Origin“ (siehe Anhang) sowohl $\Delta\delta_{\text{max}}$ als auch die Assoziationskonstante K_{ass} des Wirt-Gast-Komplexes bestimmt werden.

4.1.2 Durchführung einer ^1H -NMR-Titration

Für die ^1H -NMR-Titration wurden auf einer Feinwaage einige Milligramm der Wirtssubstanz mit einer Genauigkeit von ± 0.05 mg eingewogen. Für Titrationsen, die unter Zusatz von Säure durchgeführt wurden, wurde zusätzlich zum Wirt noch die entsprechende Menge *p*-Toluolsulfonsäure mit eingewogen. Der Wirt wurde in 600 μL deuteriertem Chloroform gelöst, und es wurde ein ^1H -NMR-Spektrum¹⁰⁰ der Lösung aufgenommen. Anschließend wurde in 9–18 Portionen eine Lösung der Gastsubstanzen in deuteriertem Chloroform zugegeben und nach jeder Zugabe wurde ein weiteres ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen (siehe Abbildung 4-1).

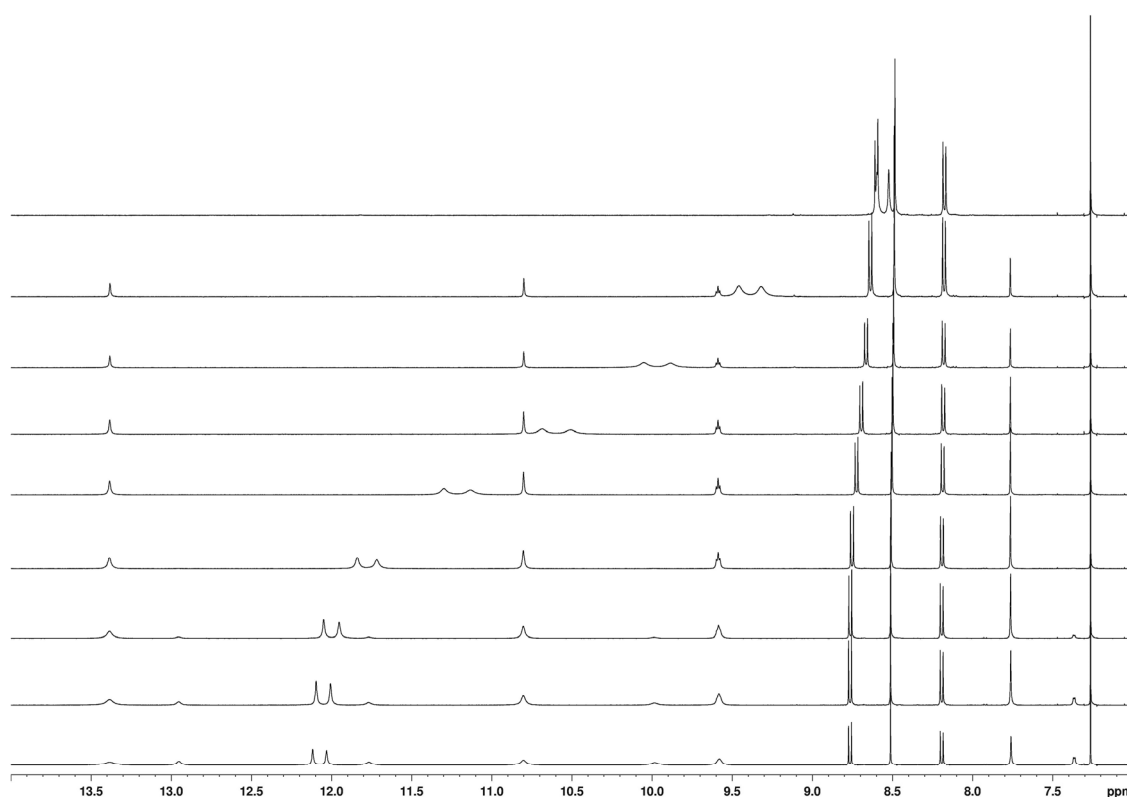


Abbildung 4-1: Beispiel für die ^1H -NMR-Titration des Wirt-Gast-Komplexes **11•74**.

Es zeigte sich, dass die Zugabe des Gastes in Form einer konzentrierten Lösung (5 μL per GC-Spritze oder Eppendorf-Pipette) der Zugabe als Festsubstanz vorzuziehen ist: Durch Öffnen des Probenröhrchens und gegebenenfalls Erwärmen der Probenlösung wurde eine Abnahme (wahrscheinlich durch Verdampfen) des Volumens der Lösung beobachtet. Durch stete Zugabe einer geringen Menge des Lösungsmittels blieb das Volumen der Probenlösung weitgehend konstant. Ein weiterer Vorteil der Zugabe einer konzentrierten Lösung ist, dass eine bessere Dosierung des Gastes im Vergleich zu der Zugabe als Feststoff möglich ist. Durch

Vergleich der Integrale der Signale von Wirt und Gast konnte nach jeder Zugabe grob kontrolliert werden, welches Mischungsverhältnis in der Probenlösung vorlag. Für die Messung galt es, möglichst viele Messpunkte in der Nähe des Äquivalenzpunktes zu erreichen und bis zum 10fachen Überschuss der Gastschubstanz zu titrieren.

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit dem Programm „MestRe-C“ phasenkorrigiert und kalibriert. Zur Auswertung wurden für jede Messung die Lagen möglichst vieler Wirtssignale bestimmt. Aus den Differenzen der einzelnen Signallagen zwischen der ersten und jeder weiteren Messung wurde die beobachtete Änderung der chemischen Verschiebung $\Delta\delta_{\text{obs}}$ berechnet. Die Integrale möglichst vieler freistehender Peaks von Wirt und Gast wurden bestimmt und für beide Verbindungen separat auf ein Proton normiert und gemittelt. Aus dem Verhältnis dieser Mittelwerte und der bekannten Wirtskonzentration $[H]_0$ wurde die Gastkonzentration $[G]_0$ berechnet. Die so bestimmten Werte für $\Delta\delta_{\text{obs}}$ und $[G]_0$ wurden in das Programm „Origin“ eingegeben und graphisch ausgewertet. In einer nichtlinearen Regression wurde Gleichung (4.24) durch Optimierung der Parameter K_{ass} und $\Delta\delta_{\text{max}}$ an die Messpunkte angepasst. Durch dieses Verfahren wurden die Assoziationskonstante K_{ass} und die maximale Änderung der chemischen Verschiebung $\Delta\delta_{\text{max}}$ für die entsprechende Titration erhalten.

4.2 Isothermale Titrations-Kalorimetrie

4.2.1 Theoretische Grundlagen

Die in dieser Arbeit untersuchten Wirt-Gast-Komplexe werden über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebildet. Bei der Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung wird die Bindungsenthalpie in Form von Wärme frei. Außerdem nimmt die Ordnung in dem System zu, was einer Abnahme der Entropie entspricht. Der Zusammenhang zwischen der Freien Enthalpie ΔG , der Enthalpie ΔH und der Entropie ΔS ist durch die Gibbs-Helmholtz-Gleichung gegeben:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (4.25)$$

Die Wärme, die während eines Assoziationsprozesses, also während einer Wirt-Gast-Titration, vom System abgegeben oder aufgenommen wird, kann mit Hilfe der Isothermalen Titrations-Kalorimetrie (ITC) gemessen werden. Für die Titration wird ein kleines Volumen (einige μL) der Gast-Lösung durch eine spezielle Spritze in die Messzelle (1.4 mL) mit der Lösung des Wirts gegeben. Dabei wird von dem System eine bestimmte Wärmemenge Q

freigesetzt oder absorbiert. Um aus den Messergebnissen zu einer quantitativen Aussage der Titration zu kommen, soll ein Zusammenhang zwischen der Wärmemenge Q und den Konzentrationen der vorliegenden Reaktionspartner in der Messzelle hergestellt werden. Dabei hängt die Wärmemenge Q von folgenden Faktoren ab:

- Bindungsenthalpie ΔH
- Zellvolumen V
- Konzentrationen der Reaktionspartner in der Messzelle
- Stöchiometrie
- Menge des hinzutitrierten Gastes

Die Abnahme an nichtkomplexiertem Wirt während der Titration hat eine Verringerung der freigesetzten Wärmemenge Q zur Folge. Daher ist die Änderung $d[HG]$ der Konzentration des Wirt-Gast-Komplexes $[HG]$ proportional zur Änderung dQ der Wärmemenge Q , und es ergibt sich die Gleichung:

$$dQ = d[HG] \cdot \Delta H \cdot V \quad (4.26)$$

Dabei impliziert der Faktor $d[HG]$ die Konzentrationen der Reaktionspartner, die Stöchiometrie und die Menge des hinzutitrierten Gastes. Durch Umformung soll nun aus Gleichung (4.05) ein Ausdruck für $d[HG]$ gefunden werden.

Durch Auflösen der Klammern aus (4.05) ergibt sich:

$$K_{\text{ass}} = \frac{[HG]}{[H]_0[G]_0 - [H]_0[HG] - [HG][G]_0 + [HG][HG]} \quad (4.27)$$

und Umstellen liefert die Normalform der Quadratischen Gleichung:

$$[HG]^2 + \left(-[H]_0 - [G]_0 - \frac{1}{K_{\text{ass}}} \right) [HG] + [H]_0[G]_0 = 0 \quad (4.28)$$

nach Lösen der Quadratischen Gleichung ergibt sich:

$$[HG] = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4a}}{2} \quad (4.29)$$

mit $b = -[H]_0 - [G]_0 - (K_{\text{ass}})^{-1}$ und $a = [H]_0[G]_0$.

Nach Ableiten der Wirt-Gast-Konzentration $[HG]$ nach der Gast-Konzentration $[G]_0$ ergibt sich folgende Formel entsprechend dem VP-ITC-Betriebshandbuch¹⁰¹ der Firma „MicroCal“:

$$\frac{d[HG]}{d[G]_0} = \frac{1}{2} + \frac{1 - \frac{1+r}{2} - \frac{X_r}{2}}{\sqrt{X_r^2 - 2X_r(1-r) + (1+r)^2}} \quad (4.30)$$

mit $r = \frac{1}{[H]_0 K_{\text{ass}}}$ und $X_r = \frac{[G]_0}{[H]_0}$.

Durch Einsetzen der Gleichung (4.30) in Gleichung (4.26) ergibt sich für die Änderung der Bindungsenthalpie der Komplexbildung zwischen einem Wirt und einem Gast im Verhältnis 1:1 folgende Beziehung:

$$\frac{1}{V} \frac{dQ}{d[G]_0} = \Delta H \left(\frac{1}{2} + \frac{1 - \frac{1+r}{2} - \frac{X_r}{2}}{\sqrt{X_r^2 - 2X_r(1-r) + (1+r)^2}} \right) \quad (4.31)$$

Aus dem ITC-Experiment wird als experimenteller Parameter die differentielle Wärme $dQ/d[G]_0$ bestimmt. Der Messwert hängt nicht von der absoluten Konzentration des Wirts $[H]_0$ in der Messzelle ab, sondern nur von dem Wert relativ zur Bindungskonstanten K_{ass} und zur Gesamtkonzentration des Gastes $[G]_0$ in der Messzelle.

Bei einer starken Bindung zwischen Wirt und Gast, also bei hohen K_{ass} -Werten, werden bei jeder Zugabe die Gast-Moleküle sofort quantitativ gebunden. Die freigesetzte Wärmemenge bleibt gleich, da sie bei überschüssiger Wirt-Konzentration nur von der Anzahl an eingespritzten Gast-Molekülen abhängt. Dieser Vorgang wiederholt sich bis zur kompletten Sättigung des Wirts. Wird der Äquivalenzpunkt überschritten, so wird, da keine Bindung mehr erfolgt, auch keine Wärme mehr freigesetzt. Der dennoch beobachtete Wärmeumsatz muss demnach auf andere Phänomene, wie zum Beispiel Verdünnungseffekte, zurückgeführt werden. Bei hohen K_{ass} -Werten hat die Titrationskurve die Form einer Stufenfunktion, deren Höhe ΔH entspricht.

Bei kleineren Werten für K_{ass} nimmt die freigesetzte Wärmemenge Q ab, sobald man sich dem Sättigungspunkt der Titration nähert. Dies kommt dadurch zustande, dass nicht mehr alle Gast-Moleküle quantitativ gebunden werden können. Beim Übergang zu kleineren Werten für K_{ass} geht daher die Bindungskurve aufgrund der eben beschriebenen Phänomene in eine sigmoidale Form über. Bei zu kleinen K_{ass} -Werten wird eine sehr flache Kurve erhalten, und es lassen sich daraus keine Informationen über K_{ass} mehr entnehmen.

In Abbildung 4-2 sind nach (4.31) simulierte Bindungskurven dargestellt. Für die Interpretation dieser Kurven wird ein zusätzlicher Parameter c eingeführt, der definiert ist als:

$$c = K_{\text{ass}}[H]_0 \quad (4.32)$$

Bei einer sehr starken Bindung ($c = \infty$) des Gastes G an den Wirt H werden alle Moleküle des Gastes sofort gebunden, bis die Sättigung des Wirts eintritt, also bis alle Bindestellen besetzt sind. Als Bindungskurve ergibt sich dann eine Stufenfunktion mit der Höhe ΔH .

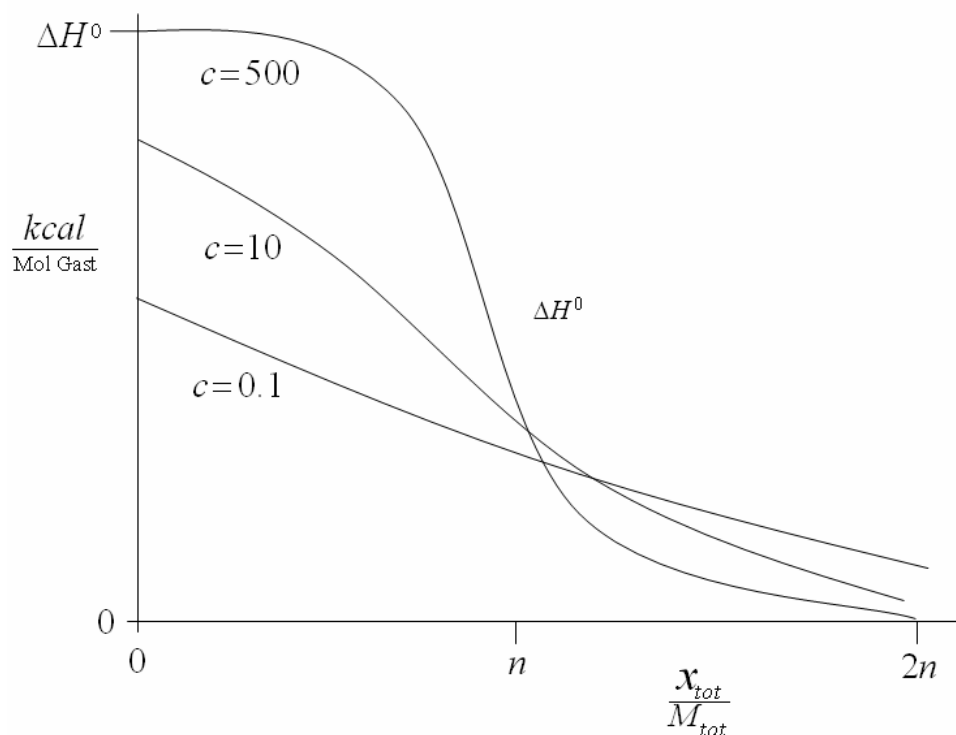


Abbildung 4-2: Nach (4.31) simulierte Bindungsisothermen für verschiedene Parameter c .

Für die relativ starke Gastbindung mit $c = 10\text{--}500$ geht der stufenförmige Kurvenverlauf der Bindungsisotherme in eine sigmoide Form über. Für eine schwache Gastbindung ergibt sich ein nahezu horizontaler Kurvenverlauf ($c < 5$), der nur wenig Informationen über die Bindungskonstante K_{ass} enthält.

4.2.2 Geräteaufbau

Alle Messungen wurden mit dem VP-ITC-Kalorimeter der Firma „MicroCal“ durchgeführt. Dieses Kalorimeter besitzt zwei Zellen (siehe Abbildung 4-3), hergestellt aus einer chemisch resistenten Legierung, die jeweils ein Volumen von etwa 1.4 mL haben.

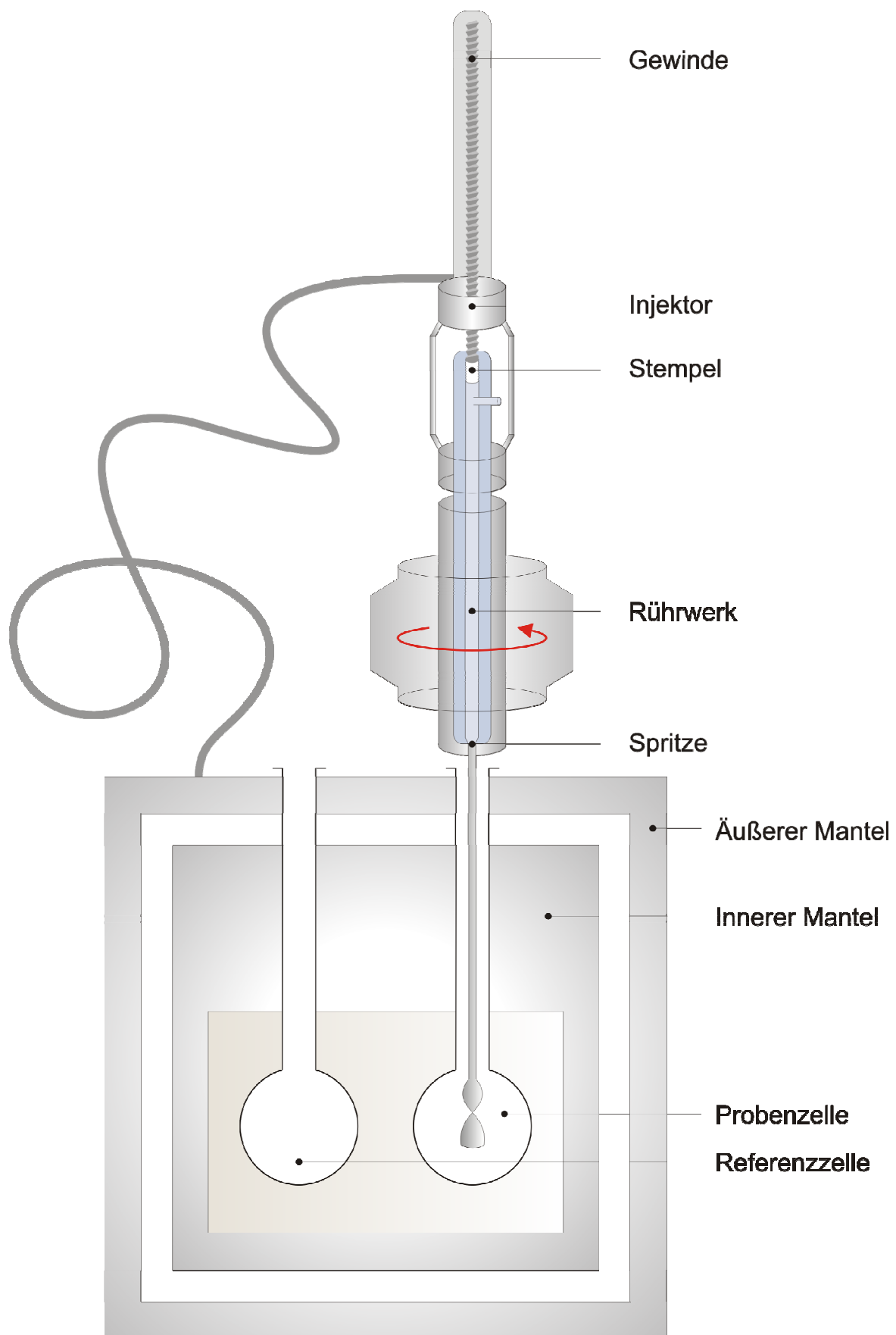


Abbildung 4-3: Schematischer Aufbau des Isothermen Titrations-Kalorimeters.

Beide Zellen sind von einem adiabatischen Schutzschild umgeben, um Wärmeaustausch zwischen den Zellen und der Umgebung zu verhindern. Eine Zelle dient als Messzelle, die andere als Referenzzelle. Die Referenzzelle ist mit dem gleichen Lösungsmittel befüllt, das auch für die Messung verwendet wird. In der Messzelle findet die zu untersuchende Reaktion statt. Zum Einführen der verwendeten Spezialspritze besitzt die Zelle einen nach oben offenen Zugang.

Die Spezialspritze besteht aus einem Glaszylinder und einem Spritzenstempel, der durch eine computergesteuerte Schraube bewegt wird. Die Konstruktion erlaubt eine Dosierung des Gastes von einigen Mikrolitern. Dadurch lässt sich nun eine Titration im Mikroliter-Bereich durchführen. Die lange, frei drehbare Kanüle der Spezialspritze geht an ihrem Ende in ein Rührblatt über. Dieses wird über einen Rührmotor mit konstanter Geschwindigkeit gedreht und sorgt so für eine Durchmischung der Reaktions-Lösung in der Messzelle (siehe Abbildung 4-3).

Die Zellen und der adiabatische Mantel besitzen voneinander unabhängige Heizelemente und Thermometer, welche die Temperaturdifferenzen zwischen den beiden Zellen und zwischen Mantel und Zellen messen und konstant halten. Zur Konstanthaltung der Temperaturdifferenz zwischen den Zellen wird ihnen während der Messung ein konstanter Heizstrom von etwa 1 mW zugeführt. Die durch die Wirt-Gast-Reaktion auftretende Wärme führt zu einer Temperaturdifferenz zwischen den Zellen. Diese Temperaturdifferenz zwischen Mess- und Referenzzelle aktiviert das Heizelement der Messzelle, welches versucht, durch Veränderung der Wärmeabgabe in die Messzelle die Temperaturdifferenz wieder auszugleichen. Der eingesetzte Heizstrom, angegeben in ΔP [$\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$], dient als Messsignal der ITC und wird als Funktion der Zeit aufgezeichnet.

Je nach Art der in der Messzelle stattfindenden Reaktion erhält man unterschiedliche Signale. Findet während des Hinzutitierens des Gastes eine exotherme Reaktion statt, so erwärmt sich die Messzelle stärker als die Referenzzelle, und die Heizleistung der Messzellenheizung wird verringert, um die Temperaturen anzugleichen. Man erhält ein negatives Signal. Handelt es sich jedoch um eine endotherme Reaktion, so muss der Heizstrom der Messzelle verstärkt werden, und es wird ein positives Signal erhalten.

Das Detektionslimit des Gerätes liegt bei 0.5 μcal (2 μJ), was einer Temperaturänderung in der Messzelle von etwa 10^{-6} K entspricht. Eine Messung kann dann als ausreichend aufgelöst betrachtet werden, wenn die Höhe der gemessenen Peaks mindestens 0.1 $\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$ (0.4 $\mu\text{J}\cdot\text{s}^{-1}$) beträgt.

4.2.3 Durchführung einer ITC-Messung

Die Isothermale Titrations-Kalorimetrie (ITC) ist eine geeignete Methode, um einen Einblick in die Thermodynamik der Wirt-Gast-Komplexbildung zu erhalten. Aus einem einzelnen Experiment werden die Assoziationskonstante K_{ass} und die Bindungsenthalpie ΔH erhalten, woraus nach (4.25) die Freie Bindungsenthalpie ΔG und die Bindungsentropie ΔS berechnet werden können. Mit einer ITC-Messung wird bei konstanter Temperatur die Energetik von chemischen Reaktionen oder intramolekularen Wechselwirkungen direkt gemessen.

Im Folgenden wird exemplarisch die Bestimmung der Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex aus dem Naphthyridin **11** als Wirt und dem Pyrimidinon-Harnstoff **74** als Gast vorgestellt. Dazu wird zuerst die Messung und anschließend die entsprechende Referenzmessung durchgeführt. Nach Bearbeiten der Daten werden die gesuchten Parameter erhalten. Für die eigentliche Messung wurde die Referenzzelle mit Chloroform, die Messzelle mit einer 0.5 mM Lösung des Naphthyridins **11** und die Spritze mit einer 10 mM Lösung des Pyrimidinon-Harnstoffs **74** in Chloroform befüllt. Nach Starten der Messung über die Ansteuerungs-Software „VPViewer“ wurde zuerst eine Konstanz der Temperatur abgewartet und dann das Rühren in der Messzelle gestartet. Nach Äquilibrieren des Systems auf eine konstante Heizrate wurde computergesteuert die Titration begonnen. Dabei wurden insgesamt 100 Zugaben von je 2.5 μL des Gastes in die Messzelle titriert. Die dabei aufgezeichnete Änderung der Aufheizrate ist in Abbildung 4-4 dargestellt. Weiterhin ist zu erkennen, dass bei der Titration nach jeder Gabe des Gastes zu dem Wirt der Wert der Aufheizrate $\Delta P [\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}]$ deutlich kleiner wird und dann wieder soweit ansteigt, bis der Wert nahezu wieder die Basislinie erreicht. Das bedeutet, dass Wärme frei wurde und die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes ein exothermer Prozess war. Die ersten Werte der Messung sind etwas kleiner als die folgenden. Dies kann so erklärt werden, dass die ersten Zugaben aus der Spritze aufgrund von Diffusion nicht ausschließlich aus reiner Gast-Lösung bestanden. Bevor der eigentliche Messvorgang startete, verweilte die Kanüle der Spritze bis zu 30 min in der Wirts-Lösung. Dabei war es möglich, dass Wirt-Moleküle an der Spritzen-Öffnung mit Gast-Molekülen in der Spritze schon Wirt-Gast-Komplexe bildeten. Diese „verbrauchten“ Gast-Moleküle standen dann bei den ersten Zugaben nicht mehr zur Verfügung. Wie die Abbildung 4-4 zeigt, verringert sich die Änderung der Aufheizrate zwischen 60 und 120 min sehr deutlich. Dies ist ein Zeichen für den Äquivalenzpunkt der Titration. Nach etwa 180 min verändern sich die Messwerte nicht mehr und bleiben recht konstant. In diesem Bereich ist der Wirt mit Gast-Molekülen gesättigt, und die noch zu beobachtenden Messwerte sind auf die Verdünnung, die durch jede Zugabe erfolgte, zurückzuführen.

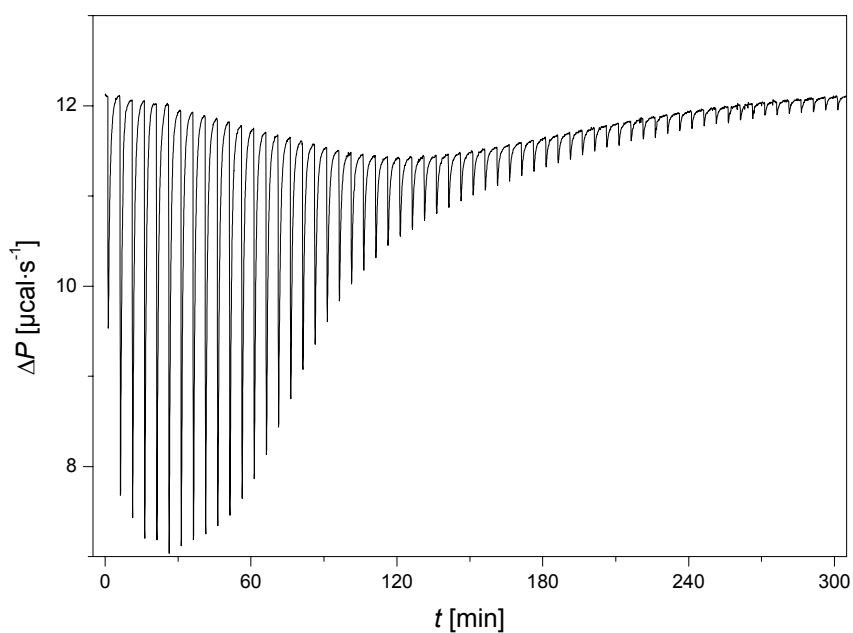


Abbildung 4-4: Ausschnitt aus der ITC-Messung des Naphthyridins **11** mit dem Pyrimidinon-Harnstoff **74**.

Vor der Referenz-Messung wurden die Messzelle und die Spritze sorgfältig mit Chloroform gespült. Dann wurde die Messzelle mit Chloroform und die Spritze mit einer 10 mM Lösung des Pyrimidinon-Harnstoffs **74** in Chloroform befüllt und einer erneuten Titration (siehe Abbildung 4-5) unterzogen.

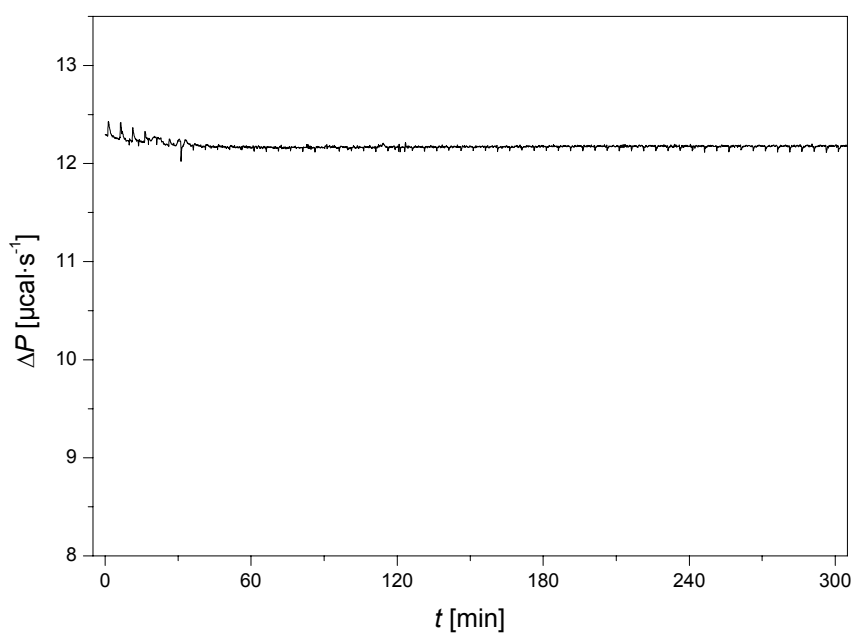


Abbildung 4-5: Referenz-Messung: Der Pyrimidinon-Harnstoff **74** wurde in Chloroform titriert.

Aus Abbildung 4-5 geht hervor, dass bei der Referenz-Messung nur sehr kleine Änderungen der Aufheizrate ΔP zu beobachten waren, die auf die Verdünnung des Gastes zurückzuführen sind. Nun schließt sich die Auswertung der erhaltenen Messwerte an.

Die Kurve der Aufheizrate ΔP schließt mit der Basislinie eine Fläche ein, die proportional zu der frei werdenden Wärmemenge und damit zur Bindungsenthalpie ΔH ist. Daher wird die Fläche unter der Kurve für jedes Signal bestimmt und als Bindungsenthalpie ΔH angegeben. In der Abbildung 4-6 sind die Bindungsenthalpie der Wirt-Gast-Titration und der Referenz-Messung zusammen aufgetragen.

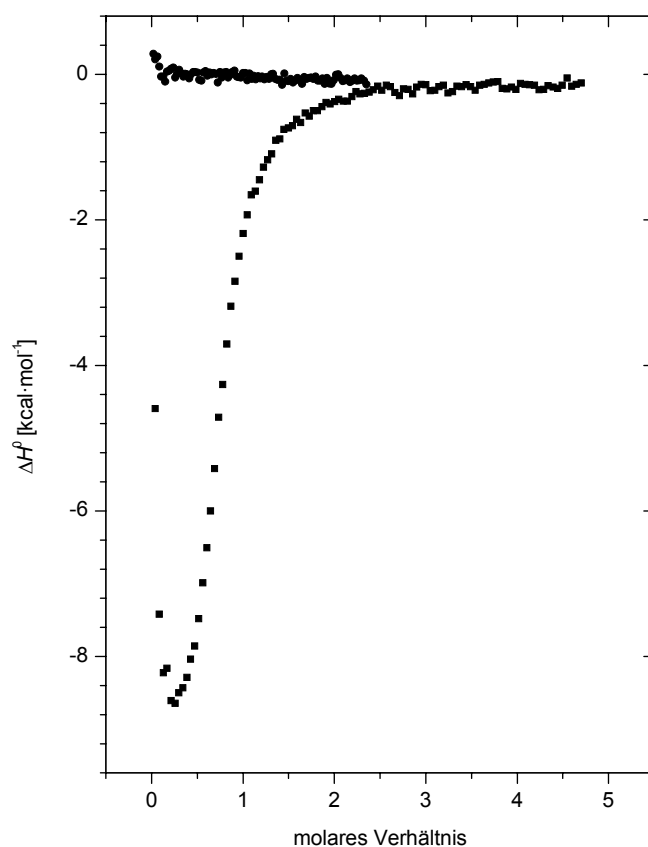


Abbildung 4-6: Bindungsenthalpien der Wirt-Gast-Titration und der entsprechenden Referenz-Messung.

Nun wird die Differenz der in Abbildung 4-6 aufgetragenen Bindungsenthalpien gebildet und die ersten Datenpunkte der Messung entfernt. Die Differenz der Bindungsenthalpien wird gebildet, um einer Verfälschung der Daten durch die Verdünnungswärme zu vermeiden. Die Entfernung der ersten Datenpunkte wird vorgenommen, weil sie aufgrund des oben beschriebenen Diffusionseffektes zu einer Verfälschung der Daten führen würden. An die Messpunkte wird durch Kurvenanpassung, wobei die Gleichung (4.31) zu Grunde gelegt wird, eine Kurve

angelegt. Die unbekannten Parameter werden iterativ solange verändert, bis der Fehler zwischen den Messwerten und der angepassten Kurve möglichst klein ist. Neben der Kurvenanpassung (siehe Abbildung 4-7) werden von dem Programm „VPViewer“ auch die Stöchiometrie N , die Assoziationskonstante K_{ass} , die Enthalpie ΔH und die Entropie ΔS der Reaktion ermittelt.

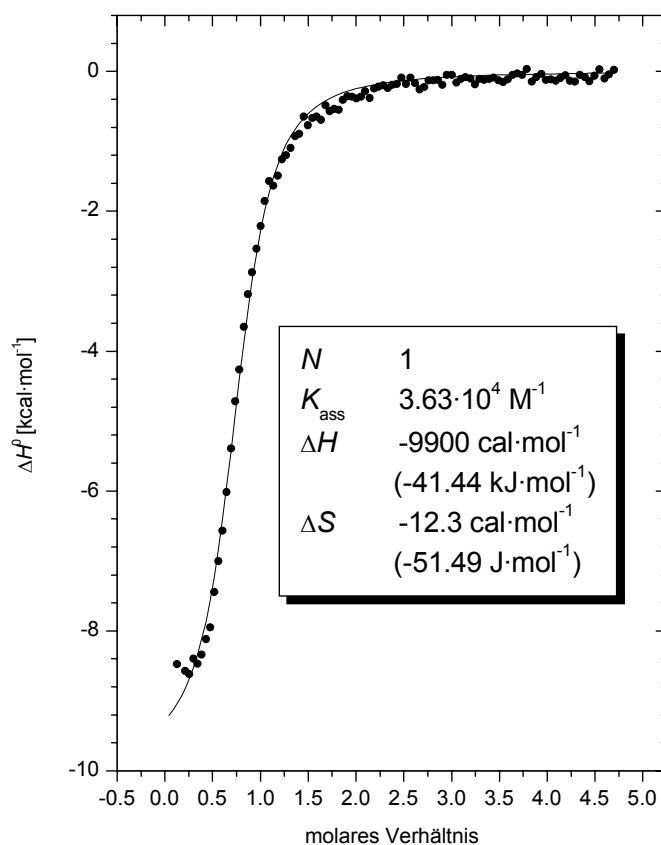


Abbildung 4-7: Kurvenanpassung an die nach der Auswertung erhaltenen Messdaten.

5 Ergebnisse der Wirt-Gast-Komplex-Untersuchungen

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst Moleküle für Wirt-Gast-Komplexe synthetisiert, die anschließend im Hinblick auf ihre Fähigkeit, Wirt-Gast-Komplexe mit ihren komplementären Partnern zu bilden, durch ^1H -NMR-Titration und Isothermale Titrations-Kalorimetrie (ITC) vermessen wurden.

Im Folgenden sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen zusammengestellt. Die dazugehörigen Messprotokolle sind im Kapitel 9 zu finden. Mit dem Programm „Origin“ wurden die Daten der ^1H -NMR-Titrations und der ITC-Messungen einer nichtlinearen Kurvenanpassung unterzogen. Aus den Ergebnissen der ^1H -NMR-Titrations wurden die Assoziationskonstanten und aus den ITC-Messungen die Assoziationskonstanten und die thermodynamischen Parameter ΔH und ΔS bestimmt.

5.1 Ergebnisse der ^1H -NMR-Titrations

Die Assoziation der komplementären Bausteine zu Wirt-Gast-Komplexen wurde zunächst durch ^1H -NMR-Titrations untersucht. Dafür wurde bei konstanter Wirt-Konzentration ein entsprechender Gast hinzutitriert und die Verschiebung geeigneter Signale im ^1H -NMR-Spektrum in Abhängigkeit von der zugesetzten Gast-Konzentration gemessen. Da N-H-Signale meistens einen großen Shift aufweisen, wurde deren Änderung der chemischen Verschiebung bei der Titration verfolgt.

5.1.1 DAAD•ADDA-Komplexe

Die Gruppe der DAAD-Bausteine beinhaltet das alkylierte Naphthyridin-Derivat **21** und für Vergleichsmessungen das acylierte, unsymmetrische Naphthyridin **11** von Kühl⁴¹ und das acylierte, symmetrische Naphthyridin **19** von Zimmerman⁴⁷. Zu den ADDA-Bausteinen gehörten der bekannte Dipyridylharnstoff **25**, der bekannte Dipyridylthioharnstoff **29**, der neue, versteifte und symmetrisch substituierte Diimidazolylharnstoff **43** und die neuen, unsymmetrisch substituierten Harnstoffe, Butyl-pyrimidindion-Harnstoff **65** und Butyl-isocytosin-Harnstoff **74**.

Tabelle 5-1: Assoziationskonstanten $K_{ass} [M^{-1}]$ der DAAD•ADDA-Komplexe.

	DAAD 11	DAAD 19	DAAD 21
ADDA 25	1750	1020	36
ADDA 29	27		
ADDA 43	nicht löslich		
ADDA 65	860		
ADDA 74	12900		

Die Werte für die Assoziationskonstanten der Paarungen **11•25** und **19•25** entsprechen im Rahmen der Messung den Werten aus der Literatur^{41,47}. Die Werte der Assoziationskonstanten für die Wirt-Gast-Komplexe **21•25** und **11•29** sind dagegen erstaunlich klein. Der Diimidazolyl-Harnstoff **43** konnte aufgrund von Schwerlöslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln nicht vermessen werden. Auch Versuche, den Diimidazolyl-Harnstoff durch Komplexvermittlung mit dem Komplement **11** in Lösung zu bekommen, blieben ohne Erfolg. Die Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex **11•74** liegt erfreulich hoch. Für die Paarung **11•65** wurde eine eher bescheidene Assoziationskonstante gefunden.

5.1.2 DDAD•AADA-Komplexe

Das gutlösliche Pyridin-Derivat **81** bildet mit den schlechter löslichen Bausteinen von Brammer⁴³, Pyridin-Derivaten **78** und **76**, die Gruppe der DDAD-Bausteine. Weiterhin wurde versucht, aus dem Naphthyridin **19**, das die Bindedomäne **DAAD** aufweist, durch Protonierung mit *p*-Toluolsulfonsäure eine DDAD-Bindedomäne zu erhalten. Zum Vergleich ist auch der Literaturwert von Zimmerman¹⁰⁵ für den DDA-Baustein angegeben.

Tabelle 5-2: Assoziationskonstanten $K_{ass} [M^{-1}]$ der DDAD•AADA-Komplexe.

	DDAD 76	DDAD 78	DDAD 81	DDAD (19+H⁺)	DDA 109
AADA 92	120 ^a	590 ^a	872	442	393 ^b

^a Literaturwerte von Brammer⁴³

^b Literaturwert von Zimmerman¹⁰⁵

Für die Paarung **78•92** gab Brammer an, dass wegen der Schwerlöslichkeit der Verbindung **78** die Titration nur durch komplementvermittelte Löslichkeit möglich war. Die Titration des

Wirt-Gast-Komplexes **81•92** brauchte aufgrund der guten Löslichkeit von **81** nicht komplementvermittelt durchgeführt zu werden. Die erhaltene Assoziationskonstante ist etwas höher als die für die entsprechende Paarung **78•92**. Die Titration des protonierten Naphthyridin-Derivates (**19+H⁺**) mit dem AADA-Baustein **92** erbrachte eine Assoziationskonstante in ähnlicher Größenordnung im Vergleich zu den Systemen **81•92** und **78•92**.

5.1.3 AAAA•DDDD-Komplex

Als neue Bindedomäne AAAA für einen AAAA•DDDD-Komplex wurde in der vorliegenden Arbeit ein hypervalentes Sulfuran dargestellt. Einerseits wurden das schwerlösliche Sulfuran **100** und andererseits das gutlösliche Sulfuran **107** synthetisiert.

Da das Komplement, ein DDDD-Baustein, bislang noch nicht synthetisiert werden konnte, wurde versucht, durch Protonierung aus einem DDAD-Baustein die gewünschte DDDD-Domäne herzustellen. Dafür wurde der gutlösliche DDAD-Baustein **81** mit *p*-Toluolsulfonsäure versetzt und mit dem Sulfuran **107** als Gast einer ¹H-NMR-Titration unterzogen.

Tabelle 5-3: Assoziationskonstante $K_{ass} [M^{-1}]$ des AAAA•DDDD-Komplexes.

	AAAA 107
DDDD (81+H⁺)	525

Der Wert für die Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex AAAA•DDDD ist entgegen der Erwartung recht klein.

5.2 Ergebnisse der Isothermalen Titrations-Kalorimetrie

Die Assoziation der komplementären Bausteine zu Wirt-Gast-Komplexen wurde auch durch die Isothermale Titrations-Kalorimetrie untersucht. Dafür wurde ein Partner, der Wirt, in der Messzelle vorgelegt und der andere, der Gast, durch eine Spritze hinzutitriert. Die Wärmetönung der Reaktion wurde gemessen.

5.2.1 DAAD•ADDA-Komplexe

Die Größenordnungen der Assoziationskonstanten der Paarungen **11•25**, **19•25** und **11•74** entsprechen denen der ^1H -NMR-Titration.

Tabelle 5-4: Assoziationskonstanten $K_{\text{ass}} [M^{-1}]$ der DAAD•ADDA Komplexe.

	DAAD 11	DAAD 19	DAAD 21
ADDA 25	2150	2040	keine Wärmetönung
ADDA 29	nicht auswertbar		
ADDA 65	1410		
ADDA 74	36200		

Für die Paarungen **21•25** und **11•29** konnte mit der Isothermalen Titrations-Kalorimetrie leider kein auswertbares Ergebnis erhalten werden. Bei der Messung des Wirt-Gast-Komplexes **21•25** konnte keine Wärmetönung gemessen werden. Bei der Paarung **11•29** konnte zwar eine Wärmetönung gemessen werden, jedoch konnte keine sinnvolle Kurvenanpassung durchgeführt werden.

5.2.2 DDAD•AADA-Komplexe

Die mit ITC bestimmten Werte der Assoziationskonstanten der Wirt-Gast-Komplexe **76•92**, **78•92** und **81•92** entsprechen denen der ^1H -NMR-Titration. Für die Paarung **(19+H⁺)•92** konnte keine Wärmetönung gemessen werden.

Tabelle 5-5: Assoziationskonstanten $K_{\text{ass}} [M^{-1}]$ der DDAD•AADA-Komplexe.

	DDAD 76	DDAD 78	DDAD 81	DDAD (19+H ⁺)	DDA 108
AADA 92	400	613	1120	keine Wärmetönung	645

Zusätzlich wurde noch eine Messung mit dem Wirt-Gast-Komplex **108•92** durchgeführt, der jedoch nur von drei Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird.

5.2.3 AAAA•DDDD-Komplex

Tabelle 5-6: *Ergebnis der ITC-Messung des AAAA•DDDD-Komplexes.*

AAAA 107	
DDDD (81+H⁺)	keine Wärmetönung

Für die durchgeführte ITC-Messung der Paarung **107•(81+H⁺)** konnte keine Wärmetönung gemessen werden.

5.3 Diskussion der Messergebnisse

Die Ergebnisse der Wirt-Gast-Komplex-Untersuchungen durch die ¹H-NMR-Titrations und die ITC-Messungen werden im Folgenden diskutiert. Dabei werden die durch die unterschiedlichen Methoden bestimmten Assoziationskonstanten der untersuchten Wirt-Gast-Komplexe miteinander verglichen. Weiterhin wird der Versuch unternommen, die erhaltenen Werte der Assoziationskonstanten der Wirt-Gast-Komplexe zu verstehen.

5.3.1 DAAD•ADDA-Komplexe **11•25** und **19•25**

Die Assoziationskonstanten der **DAAD•ADDA-Komplexe 11•25** von Kühl^{40,41} mit $K_{\text{ass}} = 2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ und **19•25** von Zimmerman⁴⁷ mit $K_{\text{ass}} = 1 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ wurden durch die ¹H-NMR-Titrations und durch die ITC-Messungen bestätigt. Für die Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes über vier Wasserstoffbrückenbindungen könnte man jedoch eine größere Assoziationskonstante erwarten. Die relativ geringen Assoziationskonstanten können dadurch erklärt werden, dass der Dipyridyl-Harnstoff **25** keine Präorganisation für eine ADDA-Bindedomäne besitzt. Vielmehr stabilisiert sich der Dipyridyl-Harnstoff **25** nach Rotation um eine C-N-Harnstoff-Bindung durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in der verdrillten *E,Z*-Konformation (siehe Abbildung 5-1). Die Verdrillung von Dipyridylharnstoffen ist durch Röntgenstrukturanalysen⁸⁵ belegt (siehe Kapitel 3.2.1.1).

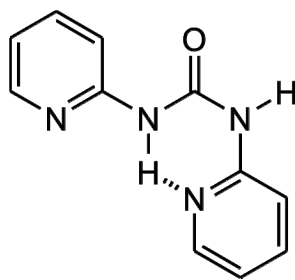


Abbildung 5-1: Verdrillte und stabilisierte *E,Z*-Konformation des Dipyridylharnstoffs **25**.

Um aus der stabilisierten *E,Z*-Konformation die *Z,Z*-Konformation des Dipyridyl-Harnstoffs **25** und damit die ADDA-Bindedomäne zu erhalten, muss die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung gebrochen werden. Die darauffolgende Ausbildung der vier Wasserstoffbrückenbindungen ergibt den Wirt-Gast-Komplex **DAAD•ADDA**. Für die Energiebilanz der Komplexbildung bedeutet das, dass effektiv nur drei Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden. Somit geht der Energieverlust, der zum Brechen der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung aufgewendet werden muss, zu Lasten der Komplexbildungsenergie.

Die Assoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes **11•25** ist doppelt so groß wie die Assoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes **19•25**. Der Unterschied der Naphthyridine **19** und **11** besteht darin, dass das Naphthyridin **11** in 3-Position eine Cyano-Gruppe trägt, die dem aromatischen System Elektronendichte entzieht. Die Abnahme der Elektronendichte im aromatischen System führt zu einer Verringerung der Elektronendichte der Amid-Gruppe in 2-Position und hat eine stärkere Polarisierung der N-H-Gruppe zur Folge. Die im Vergleich zu der N-H-Gruppe in 7-Position stärkere Polarisierung der N-H-Gruppe in 2-Position führt im magnetischen Feld zu einer stärkeren Entschirmung des Protons, so dass es im ^1H -NMR-Spektrum bei tieferem Feld beobachtet wird. Demnach ist der Einfluss der Cyano-Gruppe durch einen Vergleich der aciden Protonen in den ^1H -NMR-Spektren der Naphthyridin-Derivate **11** und **19** zu erkennen: $\delta(2-/7\text{-NH}) = 8.43$ ppm für das Naphthyridin **19** und $\delta(2\text{-NH}) = 8.78$ ppm und $\delta(7\text{-NH}) = 8.38$ ppm für das Naphthyridin **11**.

Die größere Assoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes **11•25** im Vergleich zu dem Wirt-Gast-Komplex **19•25** bedeutet eine stärkere Bindung im Wirt-Gast-Komplex **11•25**. Demnach bewirkt die oben diskutierte stärkere Polarisierung der N-H-Gruppe in 2-Position des Naphthyridins **11** eine Verstärkung der Bindung.

Mit Hilfe der Inkrement-Methode von Schneider⁷⁰ kann eine Abschätzung für die Freie Bindungsenthalpie ΔG von Wirt-Gast-Komplexen, die über Wasserstoffbrückenbindungen gebil-

det werden, vorgenommen werden. Dabei wird die Freie Bindungsenthalpie aus der Summe der primären (P) und sekundären (S) Wechselwirkungen berechnet (siehe Kapitel 1.3.2), wobei folgende Inkremente verwendet werden: primäre Wechselwirkung $P = -7.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ und sekundäre Wechselwirkung $S = -2.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Demnach würde man für den Wirt-Gast-Komplex **DAAD•ADDA** (siehe Abbildung 5-2) eine Freie Bindungsenthalpie von $\Delta G = 4P - 2S = -25.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ vorhersagen. Diese Freie Enthalpie entspricht, nach Gleichung (1.02), einer Assoziationskonstanten von etwa $K_{\text{ass}} = 3.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$.

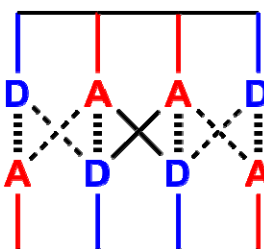


Abbildung 5-2: Vier primäre (P) und in Summe zwei abstoßende sekundäre Wechselwirkungen (S) im **DAAD•ADDA**-Komplex.

Aufgrund der Stabilisierung durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung des **ADDA**-Bausteins wurde gezeigt, dass für die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes **11•25** effektiv nur drei Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden. Daraus resultiert für die Freie Enthalpie ΔG nach der Inkrement-Methode: $\Delta G = 3P - 2S = -17.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, was einer Assoziationskonstanten von $K_{\text{ass}} = 1.4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ entspricht. Dieser Wert stimmt erstaunlich gut mit den gemessenen Werten für den Wirt-Gast-Komplex **DAAD•ADDA** überein.

5.3.2 **DAAD•ADDA-Komplex 21•25**

Wurde statt eines acylierten Naphthyridins **11** oder **19** das alkylierte Naphthyridin **21** mit dem Dipyridylharnstoff **25** für die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes **DAAD•ADDA** verwendet, so sollte aufgrund der geringeren Sterik im Vergleich zu dem Wirt-Gast-Komplex **11•25** eine größere Assoziationskonstante gefunden werden. Jedoch konnte für den Wirt-Gast-Komplex **21•25** nur eine schwache Komplexbildung beobachtet werden. Die Auswertung der ^1H -NMR-Titration erbrachte eine recht kleine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 36 \text{ M}^{-1}$. Bei dem ITC-Experiment konnte keine Wärmetönung gemessen werden.

Der Grund für die schwache Wirt-Gast-Komplex-Bildung ist vermutlich die veränderte Polarität der N-H-Gruppen der an der Komplexbildung beteiligten Donoren des Naphthyridins **21**.

In einer Amid-Bindung ist durch die Polarität der Carbonyl-Gruppe die N-H-Bindung im Vergleich zur Amin-Bindung stärker polarisiert. Die stärkere Polarisierung der N-H-Gruppe in Amiden wird auch durch eine größere Acidität von Amiden im Vergleich zu Aminen deutlich. Demnach ist nach Bordwell^{102,103} die Acidität von aromatischen Amiden (*N*-Phenylacetamid, $pK_a = 21.5$ in DMSO) um etwa neun Größenordnungen größer als die Acidität von aromatischen Aminen (Anilin, $pK_a = 30.7$ in DMSO).

Aus der Überlegung, dass die Wasserstoffbrückenbindungen im Komplex **21•25** schwächer sind als beispielsweise im Komplex **11•25**, kann verstanden werden, dass der Betrag der Freien Bindungsenthalpie ΔG kleiner ist und dass entsprechend für den Wirt-Gast-Komplex **21•25** eine kleinere Assoziationskonstante erhalten wird.

5.3.3 DAAD•ADDA-Komplex 11•29

Das Naphthyridin **11** und der Thioharnstoff **29** bilden den Wirt-Gast-Komplex **11•29**. Die Untersuchungen des Komplexes lieferten bei der ¹H-NMR-Titration eine recht kleine Assoziationskonstante $K_{\text{ass}} = 27 \text{ M}^{-1}$ und bei der ITC-Messung nicht auswertbare Messergebnisse. Aufgrund von Rotation um die C-N-Thioharnstoff-Bindung können sich, wie oben besprochen, Dipyridylharnstoffe in der *E,Z*-Konformation stabilisieren. Im Vergleich zum Wirt-Gast-Komplex **11•25** wurde bei der Paarung mit dem Dipyridylthioharnstoff **29** eine recht kleine Assoziationskonstante gefunden. Der Unterschied der Wirt-Gast-Komplexe besteht lediglich darin, dass das Sauerstoff-Atom der Harnstoff-Einheit im ADDA-Baustein durch ein Schwefel-Atom substituiert ist, wodurch sich die elektronischen Verhältnisse im Molekül verändern. Inwieweit diese elektronischen Verhältnisse einen Einfluss auf die Komplexbildung ausüben, wird im Folgenden diskutiert.

Nach Bordwell¹⁰² ist die Acidität von Thioharnstoff ($pK_a = 21.0$) in DMSO größer als die von Harnstoff ($pK_a = 26.9$) in DMSO. Aufgrund der stärkeren Polarisierung der N-H-Bindung im Thioharnstoff **29** würde man eine stärkere Wirt-Gast-Komplex-Bindung und damit eine größere Assoziationskonstante für den Komplex **11•29** erwarten. Jedoch konnte durch die ¹H-NMR-Titration nur eine geringe Assoziationskonstante erhalten werden.

Dies könnte damit erklärt werden, dass die Energie des stabilisierten *E,Z*-Konformeren recht tief liegt. Wie oben beschrieben, sind die Wasserstoffbrückenbindungen der Thioharnstoffe aufgrund der Polarisierung der N-H-Bindung stärker, so dass anzunehmen ist, dass die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung im Dipyridylthioharnstoff **29** stärker ist als die ent-

sprechende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung im Dipyridylharnstoff **25**. Der Energieaufwand zum Brechen dieser intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung geht auf Kosten des Energiegewinns durch die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes **11•29**.

5.3.4 DAAD•ADDA-Komplex **11•65**

Die ADDA-Bindedomäne im Pyrimidindion-Harnstoff **65** wird durch eine gezielte intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert. Durch Rotation um eine C-N-Harnstoff-Bindung und Tautomerie kann der Pyrimidindion-Harnstoff **65** sowohl in der *E,Z*-Konformation (**65a**, ADDA-Bindedomäne) als auch in der in der *Z,Z*-Konformation (**65b**, AADD-Bindedomäne) vorliegen. Ohne Partner bildet der Pyrimidindion-Harnstoff **65b** aus der selbstkomplementären Form das Homodimer (**65b**)₂.

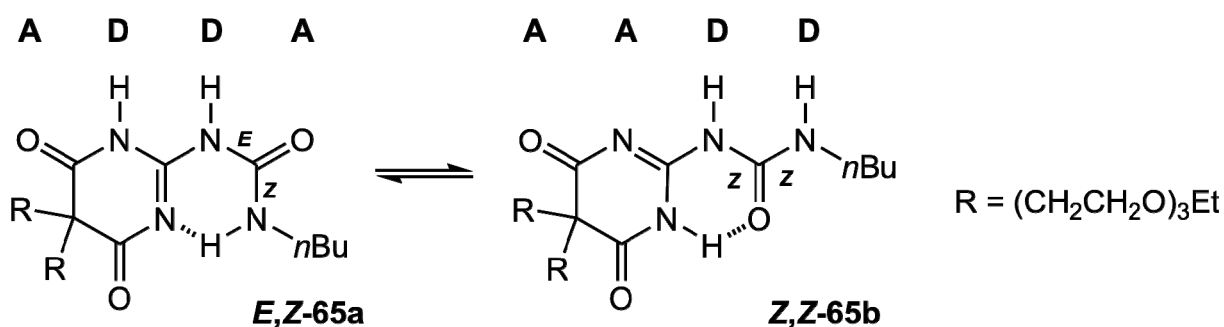


Abbildung 5-3: Die Konformere **65a** und **65b** wandeln sich durch Rotation um eine C-N-Harnstoff-Bindung und Tautomerie ineinander um.

Für den Wirt-Gast-Komplex zwischen dem Pyrimidindion-Harnstoff **65a** und dem Naphthyridin **11** (siehe Abbildung 5-4) wurde aus der ¹H-NMR-Titration eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 890 \text{ M}^{-1}$ und aus dem ITC-Experiment eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 1.4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ bestimmt.

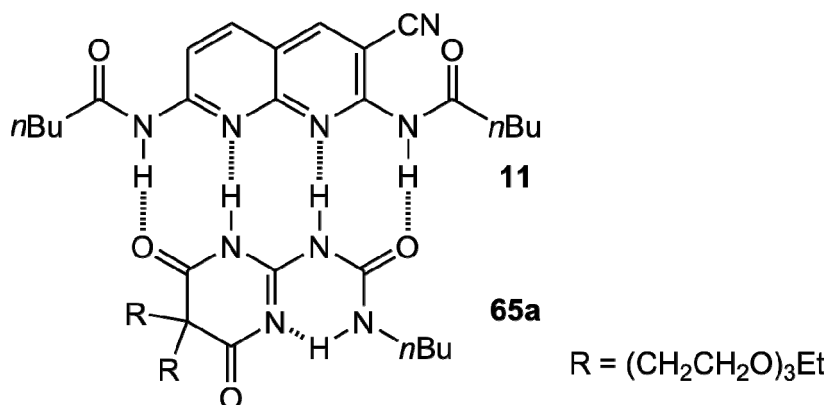


Abbildung 5-4: Der DAAD•ADDA-Komplex **11•65a**.

Für die Bildung des gewünschten Wirt-Gast-Komplexes **11•65a** muss das Naphthyridin **11** mit der nicht selbstkomplementären Form des Pyrimidindion-Harnstoff **65a** reagieren. Dem steht die Homodimer-Bildung des Pyrimidindion-Harnstoffs **65b** entgegen. Das Heterodimer **11•65a** verfügt über vier primäre und zwei abstoßende sekundäre Wechselwirkungen und das Homodimer (**65b**)₂ besitzt vier primäre und zwei anziehende sekundäre Wechselwirkungen. Daraus resultiert ein größerer Betrag für die Freie Bindungsenthalpie ΔG des Homodimers und daher sollte eigentlich auch die Bildung des Homodimers begünstigt sein.

Wie ist nun die Bildung des Wirt-Gast-Komplexes **11•65a** zu verstehen?

Die Freie Bindungsenthalpie eines verwandten Homodimers (**110**)₂ wurde von Sanjayan¹⁰⁴ zu $\Delta G_{(\text{AADD} \cdot \text{DDAA})} = -23.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($K_{\text{ass}} = 1.2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$) bestimmt.

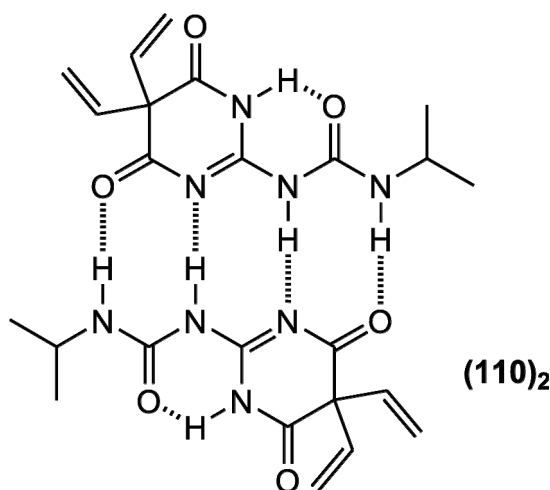


Abbildung 5-5: Homodimer (**101**)₂ von Sanjayan¹⁰⁴.

Unter der Voraussetzung, dass die Substituenten keinen wesentlichen Beitrag zur Freien Bindungsenthalpie leisten, wird für das Homodimer (**65b**)₂ die gleiche Freie Bindungsenthalpie von $\Delta G = -23.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ angenommen.

Die Freie Bindungsenthalpie für den Wirt-Gast-Komplex **11•65a** kann aus den gemessenen Assoziationskonstanten nach Gleichung (1.02) berechnet werden:

¹H-NMR-Titration: $K_{\text{ass}} = 890 \text{ M}^{-1}$, $\Delta G = -16.8 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$

ITC-Messungen: $K_{\text{ass}} = 1.4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$, $\Delta G = -17.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$

Demnach ergibt sich für den Wirt-Gast-Komplex **11•65a** eine gemittelte Freie Bindungsenthalpie von $\Delta G = -17.4 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($K_{\text{ass}} = 1.2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$).

Ein Homodimer des Naphthyridins **11** kann sich nur über zwei Wasserstoffbrückenbindungen bilden und liefert folglich nur eine geringe Freie Bindungsenthalpie. Kommt es in einer Mischung von Naphthyridin **11** und Pyrimidindion-Harnstoff **65** zur Bildung des Heterodimers **11•65a** (Fall a), so wird betragsmäßig eine größere Enthalpie frei als bei der Bildung der Homodimeren **(65b)₂** und **(11)₂** (Fall b), wobei der kleine Betrag von der Bindungsenthalpie des Homodimeren **(11)₂** vernachlässigt wird (siehe unten)



Die Abbildung 5-6 zeigt die energetischen Verhältnisse in einem Energieschema.

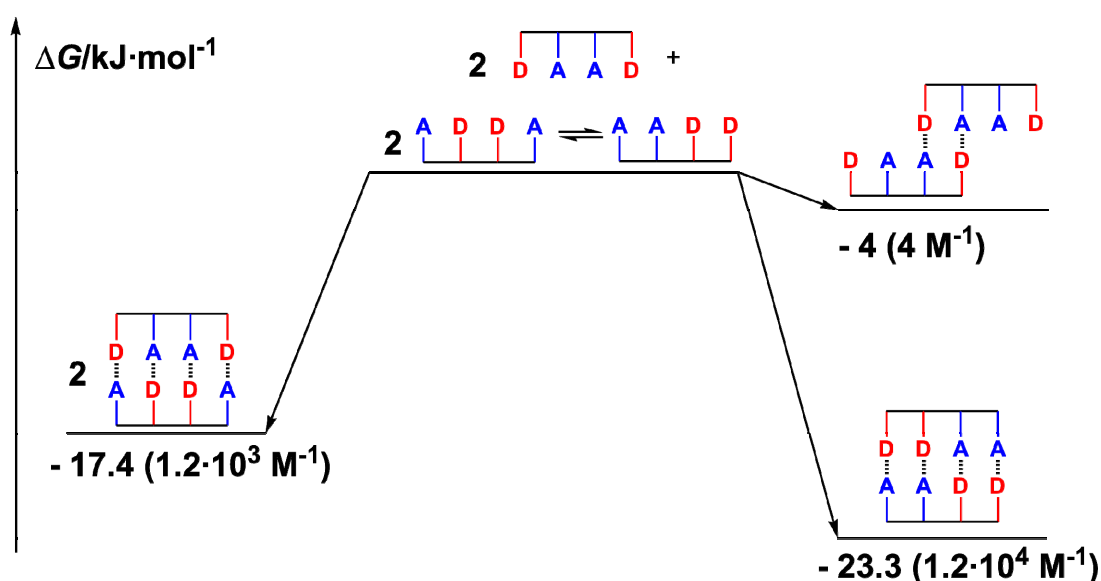


Abbildung 5-6: Energieschema zur Verdeutlichung der Komproportionierung zum Heterodimer.

Damit die Bildung des gewünschten DAAD•ADDA-Komplexes durch Komproportionierung begünstigt wird, muss der doppelte Betrag der Freien Bindungsenthalpie des Heterodimers **11•65a** größer sein als die Summe der Freien Bindungsenthalpien der Homodimere **(65b)₂** und **(11)₂**. Dies ist der Fall, wenn die Freie Bindungsenthalpie des Naphthyridin-Dimers **(11)₂** kleiner ist als $\Delta G = -11.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$. Dies entspricht nach Gleichung (1.02) einer Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 104 \text{ M}^{-1}$.

Die Dimerisierungskonstante des Naphthyridins **11** wurde bislang nicht bestimmt. Jedoch wurden von Kühl⁴⁰ mehrere Wirt-Gast-Komplexe mit dem Naphthyridin **11** und verschiedenen Partnern auf ihre Assoziationskonstante untersucht und dabei folgende Ergebnisse erhalten: **DAAD•DDAD** ($K_{\text{ass}} = 31 \text{ M}^{-1}$), **DAAD•DD** ($K_{\text{ass}} = 17 \text{ M}^{-1}$) und **DAAD•AD**

($K_{\text{ass}} = 4 \text{ M}^{-1}$). In Analogie dazu ist es wahrscheinlich, dass der Wert der Dimerisierungskonstante des Naphthyridins **11** deutlich kleiner ist als $K_{\text{ass}} = 104 \text{ M}^{-1}$. Demnach ist die Komproportionierung der Homodimere (**65b**)₂ und (**11**)₂ zu dem Heterodimer **11•65a** aufgrund der schwachen Dimerisierungskonstante des Naphthyridins **11** begünstigt.

Der Pyrimidindion-Harnstoff **65** besitzt durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung eine bessere Vororientierung für die ADDA-Bindedomäne als der Dipyridylharnstoff **25**. Daher sollten Wirt-Gast-Komplexe mit dem Naphthyridin **11** und dem Pyrimidindion-Harnstoff **65** eine größere Assoziationskonstante liefern als die entsprechenden Wirt-Gast-Komplexe mit dem Naphthyridin **11** und dem Dipyridyl-Harnstoff **25**. Es konnte jedoch für den Wirt-Gast-Komplex **11•65a** keine höher Assoziationskonstante als für den Wirt-Gast-Komplex **11•25** gefunden werden. Der Grund liegt wie oben diskutiert in der Bildung von Homodimeren.

5.3.5 DAAD•ADDA-Komplex **11•74**

Der Pyrimidon-Harnstoff **74** kann wie der Pyrimidindion-Harnstoff **65** durch Rotation um eine C-N-Harnstoff-Bindung und Tautomerie sowohl in der *E,Z*-Konformation (**74a** mit ADDA-Bindedomäne) als auch in der *Z,Z*-Konformation (**74b** mit AADD-Bindedomäne) vorliegen (siehe Abbildung 5-7). Daher bildet der Pyrimidon-Harnstoff **74** über das selbstkomplementäre AADD-Muster ebenfalls ein Homodimer (**74b**)₂.

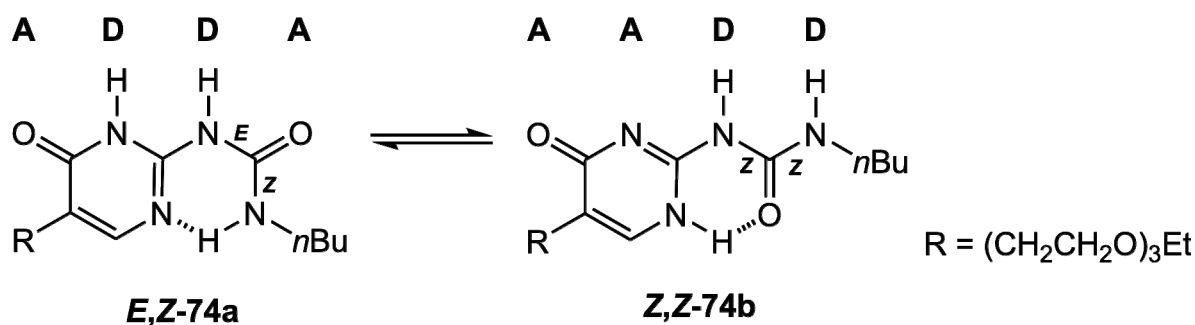


Abbildung 5-7: Die Konformere **74a** und **74b** wandeln sich durch Rotation um eine C-N-Harnstoff-Bindung und Tautomerie ineinander um.

Die ADDA-Bindedomäne im Pyrimidon-Harnstoff **74a** wird ebenfalls durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert. Für den Wirt-Gast-Komplex **11•74a** (siehe Abbildung 5-8) wurde aus der ¹H-NMR-Titration eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 1.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ und aus dem ITC-Experiment eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 3.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ ermittelt.

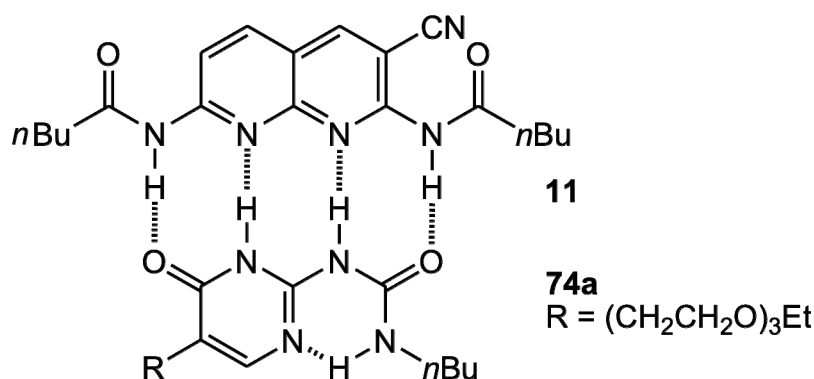


Abbildung 5-8: Der DAAD•ADDA-Komplex **11•74a**.

Die Bildung des gewünschten Wirt-Gast-Komplexes **11•74a** steht, genauso wie die oben diskutierte Bildung des Wirt-Gast-Komplexes **11•65a**, in Konkurrenz zu der Homodimer-Bildung (**74b**)₂.

Die Freie Bindungsenthalpie eines verwandten Homodimers (**111**)₂ wurde von Meijer⁴⁶ zu $\Delta G_{(\text{AADD} \cdot \text{DDAA})} = -34.3 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($K_{\text{ass}} = 1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$) bestimmt.

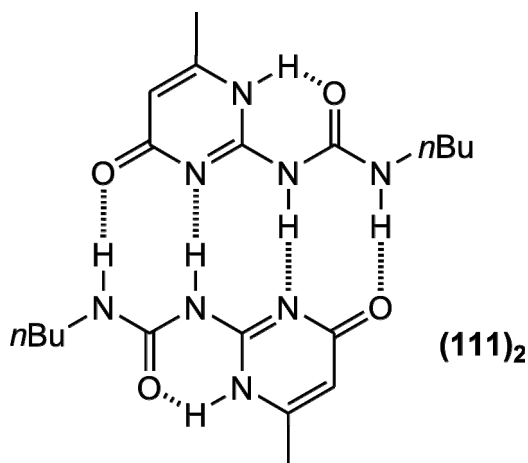


Abbildung 5-9: Homodimer (**111**)₂ von Meijer⁴⁶.

Unter der Voraussetzung, dass die Substituenten keinen wesentlichen Beitrag zu der Freien Bindungsenthalpie leisten, wird für das Homodimer (**74b**)₂ die gleiche Freie Bindungsenthalpie ΔG angenommen.

Die Freie Bindungsenthalpie ΔG für den Wirt-Gast-Komplex **11•74a** kann aus den gemessenen Assoziationskonstanten nach Gleichung (1.02) berechnet werden:

$$^1\text{H-NMR-Titration: } K_{\text{ass}} = 1.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \rightarrow \Delta G = -23.5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$$

$$\text{ITC-Messungen: } K_{\text{ass}} = 3.6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \rightarrow \Delta G = -26.0 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Demnach ergibt sich für den Wirt-Gast-Komplex **11•74** eine gemittelte Freie Bindungsenthalpie von $\Delta G = -24.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($K_{\text{ass}} = 2.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$).

Für die Enthalpien des gewünschten Wirt-Gast-Komplexes **11•74a** (Fall a) und für die Homodimer-Bildung **(74b)₂** und **(11)₂** (Fall b) ergeben sich:



Damit die Bildung des gewünschten DAAD•ADDA-Komplex durch Komproportionierung begünstigt wird, muss auch hier der doppelte Betrag der Freien Bindungsenthalpie des Heterodimers **11•74a** größer sein als die Summe der Bindungsenthalpien der Homodimere **(74b)₂** und **(11)₂**. Dies ist der Fall, wenn die Freie Bindungsenthalpie des Naphthyridin-Dimers **(11)₂** kleiner ist als $\Delta G = -15.4 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Da der Wert von $\Delta G = -11.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ bei der Bildung des Wirt-Gast-Komplexes **11•65a** schon nicht überschritten wurde, kann auch hier davon ausgegangen werden, dass die Bildung des gewünschten DAAD•ADDA-Komplexes durch Komproportionierung begünstigt wird.

Der Vergleich der gemittelten Assoziationskonstanten der soeben diskutierten Wirt-Gast-Komplexe **11•65a** ($K_{\text{ass}} = 1.2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$) und **11•74a** ($K_{\text{ass}} = 2.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$) ergibt, dass der Pyrimidindion-Harnstoff **65** schwächer an dem Naphthyridin **11** bindet als der Pyrimidinon-Harnstoff **74**. Der Vergleich der oben diskutierten Dimerisierungskonstanten der Homodimere **(65b)₂** ($K_{\text{ass}} = 1.2 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$) und **(74b)₂** ($K_{\text{ass}} = 1 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$) zeigt ebenfalls, dass der Pyrimidindion-Harnstoff **65** nur schwächer gebundene Assoziate ausbildet.

Ein Unterscheid der beiden Bausteine **65** und **74** besteht darin, dass der Pyrimidon-Harnstoff **74** über ein planares durchkonjugiertes π -Elektronen-System verfügt. Das Fehlen des π -Elektronen-Systems im Pyrimidindion-Harnstoff **65** könnte zu einer Verringerung der Polarisierung einer Donor-Gruppe und damit zu einer Schwächung im Wirt-Gast-Komplex führen. Die Abwesenheit der planaren Einheit im Pyrimidindion-Harnstoff **65** führt vermutlich dazu, dass sich die Bindedomäne nicht planar ausrichten kann und dadurch eine optimale Bindung im Wirt-Gast-Komplex verhindert wird. Ein weiterer Unterschied der Bausteine besteht darin, dass der Pyrimidindion-Harnstoff **74** eine zusätzliche Carbonyl-Gruppe besitzt und dadurch mehr tautomere Formen möglich sind als im Pyrimidon-Heterocyclus **65**. Daraus folgt, dass auch mehr Energie aufgewendet werden muss, um die passende Bindedomäne zu bilden.

5.3.6 DDAD•AADA-Komplexe **81•92** und **78•92**

Die Assoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes **81•92** (siehe Abbildung 5-10) aus dem sehr gut löslichen DDAD-Baustein **81** und dem AADA-Baustein **92** von Brammer wurde durch ^1H -NMR-Titration zu $K_{\text{ass}} = 872 \text{ M}^{-1}$ und durch ITC-Messung zu $K_{\text{ass}} = 1120 \text{ M}^{-1}$ bestimmt.

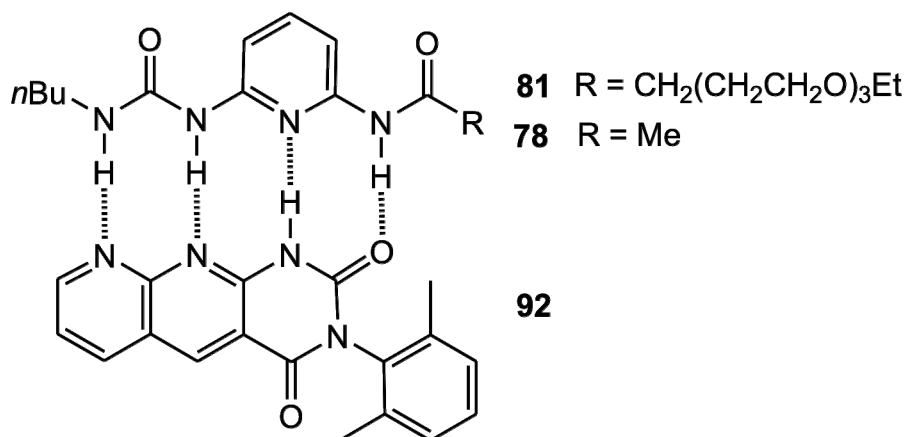


Abbildung 5-10: DDAD•AADA-Komplexe.

Von Brammer wurde der Wirt-Gast-Komplex **78•92** (siehe Abbildung 5-10) mit dem schwerlöslichen DDAD-Baustein **78** untersucht. Die Bestimmung der Assoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes **78•92** konnte aufgrund der Schwerlöslichkeit des Bausteins **78** nur durch komplementvermittelte Komplexbildung erfolgen. Die Assoziationskonstante wurde von Brammer durch ^1H -NMR-Titration zu $K_{\text{ass}} = 590 \text{ M}^{-1}$ und in dieser Arbeit durch ITC-Messung zu $K_{\text{ass}} = 613 \text{ M}^{-1}$ bestimmt.

Nach der Inkrement-Methode (siehe Kapitel 1.2.2) würde man für den Wirt-Gast-Komplex **DDAD•AADA** (siehe Abbildung 5-11) eine Freie Bindungsenthalpie von $\Delta G = 4P - 2S = -25.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ vorhersagen. Diese Freie Enthalpie entspricht, nach Gleichung (1.02), einer Assoziationskonstante von etwa $K_{\text{ass}} = 3.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$. Allerdings sind die gefundenen Assoziationskonstanten kleiner als durch diese Abschätzung vorhergesagt wurde.

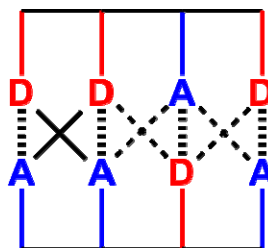


Abbildung 5-11: Vier attraktive primäre (P) und in Summe zwei repulsive sekundäre Wechselwirkungen (S) im DDAD•AADA-Komplex.

Unberücksichtigt in dem Modell ist die Vororganisation der Partner für die Bildung der Wirt-Gast-Komplexe. Der DDAD-Baustein stabilisiert sich, ähnlich wie der ADDA-Baustein des Wirt-Gast-Komplexes **DAAD•ADDA** (siehe Abbildung 5-1), nach Rotation um eine C-N-Harnstoff-Bindung durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in einer verdrehten Konformation (siehe Abbildung 5-12).

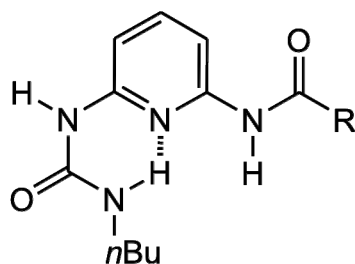


Abbildung 5-12: Stabilisiertes Konformer des DDAD-Bausteins.

Damit sich der gewünschte Wirt-Gast-Komplex **DDAD•AADA** bilden kann, muss wie oben diskutiert die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung des verdrehten DDAD-Bausteins gebrochen werden. Die dafür aufzuwendende Enthalpie muss von der Komplexbildungs-Enthalpie abgezogen werden, und es resultiert nach der Inkrement-Methode (siehe Kapitel 1.2.2) eine Freie Bindungsenthalpie von $\Delta G = 4P - 2S - 1P = -17.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$. Diese Freie Enthalpie entspricht, nach Gleichung (1.02), einer Assoziationskonstante von etwa $K_{\text{ass}} = 1.4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$. Dieser Wert wird auch von dem besser löslichen Wirt-Gast-Komplex **81•92** nicht erreicht. Vermutlich gibt es noch weitere Gründe, die eine optimale Wirt-Gast-Komplex-Bildung erschweren.

5.3.7 DDAD•AADA-Komplex 76•92 und DDA•AADA-Komplexe 108•92 und 109•92

Im Wirt-Gast-Komplex **76•92** ist im Gegensatz zum Wirt-Gast-Komplex **81•92** eine Amid-Donor-Gruppe der DDAD-Bindedomäne durch eine Amino-Donor-Gruppe substituiert. Die Assoziationskonstante des über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebundenen Wirt-Gast-Komplexes **76•92** (siehe Abbildung 5-13) wurde von Brammer⁴³ durch ¹H-NMR-Titration auf $K_{\text{ass}} = 120 \text{ M}^{-1}$ und in dieser Arbeit durch ITC-Messung auf $K_{\text{ass}} = 400 \text{ M}^{-1}$ bestimmt.

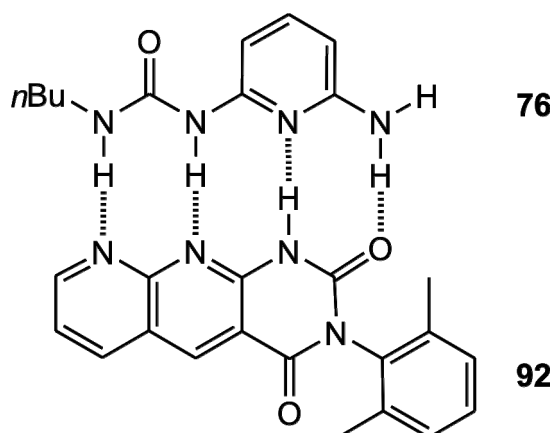


Abbildung 5-13: Der DDAD•AADA-Komplex **76•92**.

Wie schon für das Naphthyridin **21** diskutiert wurde, spielt die Polarisierung der Donor-Gruppe für die Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen eine entscheidende Rolle. So zeigt auch diese Paarung, dass Wasserstoffbrückenbindungen in Wirt-Gast-Komplexen, die von Aminen als Donor-Gruppen gebildet werden, weniger zur Komplex-Stabilität beitragen als Donor-Gruppen, die von Amiden gebildet werden.

In den Wirt-Gast-Komplexen **108•92** und **109•92** (siehe Abbildung 5-14) fehlt im Gegensatz zum Wirt-Gast-Komplex **76•92** eine vierte Donor-Gruppe im Pyridin-Harnstoff **76**.

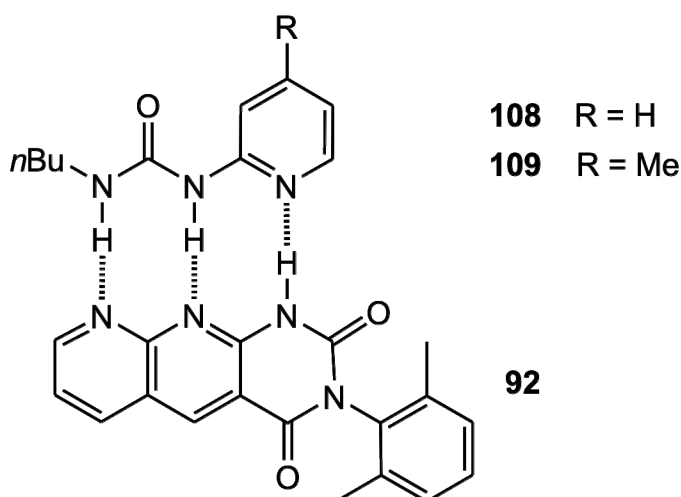


Abbildung 5-14: Der DDA•AAD-Komplex **108•92** bzw. **109•92**.

Die Assoziationskonstante der über nur *drei* Wasserstoffbrückenbindungen gebundenen Wirt-Gast-Komplexe wurde von Zimmerman¹⁰⁵ durch ¹H-NMR-Titration bestimmt. Dabei wurde für den Wirt-Gast-Komplex **108•92** die Assoziationskonstante zu $K_{\text{ass}} = 393 \text{ M}^{-1}$ und für den Wirt-Gast-Komplex **109•92** die Assoziationskonstante zu $K_{\text{ass}} = 406 \text{ M}^{-1}$ ermittelt. Für den

Wirt-Gast-Komplex **108•92** wurde in dieser Arbeit durch ITC-Messung eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 645 \text{ M}^{-1}$ gefunden.

Verwunderlich ist, dass für den Wirt-Gast-Komplex **DDA•AAD**, der nur über *drei* Wasserstoffbrückenbindungen gebunden wird, eine größere Assoziationskonstante gefunden wird als für den Wirt-Gast-Komplex **76•92**, der über *vier* Wasserstoffbrückenbindungen gebunden wird. Einen Hinweis liefern die Untersuchungen von Zimmerman. Durch Einkristallröntgenstrukturuntersuchung des Bausteins **92** wurde gezeigt, dass dessen AADA-Bindedomäne eine gewisse Krümmung aufweist (siehe Abbildung 5-15). Die Krümmung kommt zustande, da der Abstand der aromatischen C–N-Bindungen kürzer ist als der Abstand der aromatischen C–C-Bindungen.

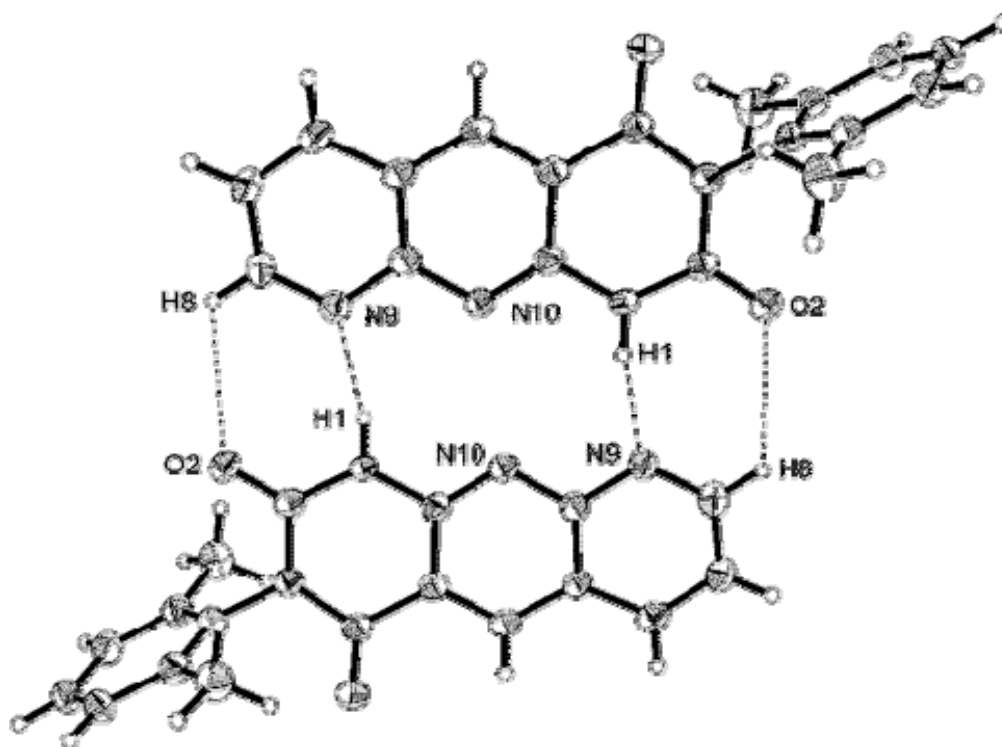


Abbildung 5-15: Einkristallröntgenstrukturuntersuchung des AADA-Bausteins **92** von Zimmerman¹⁰⁵.

Außerdem konnte von Zimmerman eine Einkristallröntgenstrukturuntersuchung des Wirt-Gast-Komplexes **109•92** durchgeführt werden (siehe Abbildung 5-16).

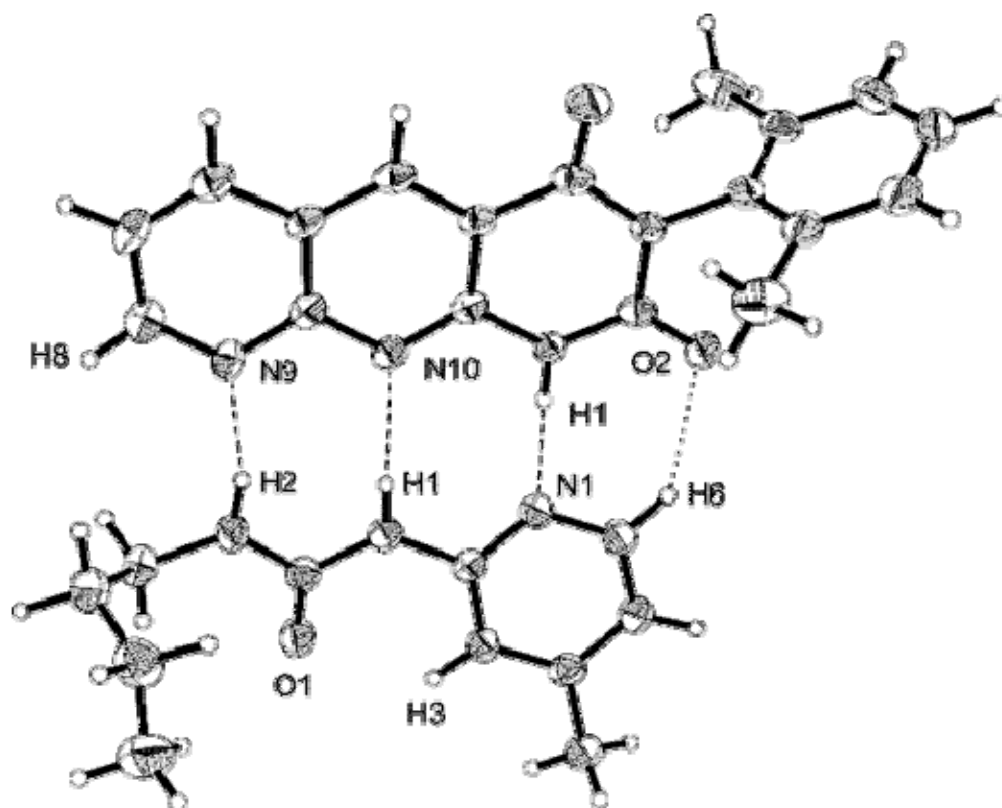


Abbildung 5-16: Einkristallröntgenstrukturuntersuchung des Komplexes **109•92** von Zimmerman¹⁰⁵.

Aufgrund der Krümmung der AADA-Bindedomäne des Bausteins **92** beträgt der Abstand **109-6-H...O-2-92** 2.52 Å. Dies entspricht dem Abstand einer schwachen Wasserstoffbrückenbindung, die zusätzlich den Wirt-Gast-Komplex stabilisiert.

Die schwache Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert den Wirt-Gast-Komplex **DDA•AAD**. Befindet sich in 6-Position statt des Protons eine Amino-Gruppe wie beim Pyridin-Harnstoff **76**, so muss sich die Geometrie des Wirt-Gast-Komplexes **DDAD•AADA** dahingehend verändern, dass die Distanz zwischen **76-6-NH₂** und **92-2-O** passend wird. Dieses geht mit einer Vergrößerung des Bindungsabstandes der anderen Wasserstoffbrückenbindungen des Wirt-Gast-Komplexes **76•92** einher. Die Vergrößerung des Bindungsabstandes führt zu einer geringeren Bindung im Wirt-Gast-Komplex **76•92**.

5.3.8 DDAD•AADA-Komplex (**19+H⁺**)•**92**

Durch Protonierung (siehe Kapitel 1.3.7) sollte aus dem DAAD-Muster des Naphthyridins **19** die DDAD-Bindedomäne (**19+H⁺**) erhalten werden. Wird nun zu dem DDAD-Baustein (**19+H⁺**) der komplementäre AADA-Baustein **92** zugegeben, so kommt es zur Ausbildung von

vier Wasserstoffbrückenbindungen und zur Bildung des Wirt-Gast-Komplexes $(19+H^+) \cdot 92$ (siehe Abbildung 5-17). Für diesen Komplex wurde aus der 1H -NMR-Titration eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 442 \text{ M}^{-1}$ erhalten. Bei dem ITC-Experiment konnte leider keine Wärmetönung beobachtet werden.

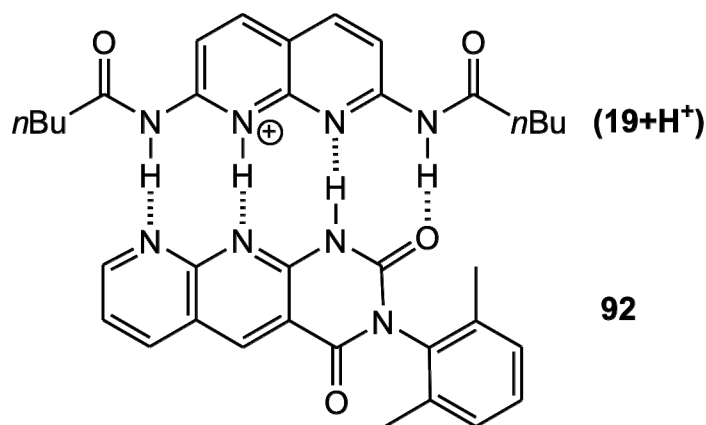


Abbildung 5-17: Der DDAD•AADA-Komplex $(19+H^+) \cdot 92$.

Die N-H-Signale der DDAD-Bindedomäne $(19+H^+)$ wurden im 1H -NMR-Spektrum bei einer chemischen Verschiebung von 11.07 ppm beobachtet. Die Verschiebung des N-H-Signals des unprotonierten Naphthyridins **19** ist $\delta = 8.26 \text{ ppm}$. Dies ist ein Indiz dafür, dass das Naphthyridin **19** tatsächlich protoniert war. Durch die positive Ladung wird die Elektronendichte der N-H-Bindung verringert, und es kommt zu einer Entschirmung der N-H-Protonen, so dass sie im 1H -NMR-Spektrum bei tieferem Feld beobachtet werden.

Die Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex $(19+H^+) \cdot 92$ ist zwar betragsmäßig etwas kleiner als die Assoziationskonstanten für die vergleichbaren Wirt-Gast-Komplexe **81**•**92** und **78**•**92**, liegt aber in der gleichen Größenordnung. Durch dieses Experiment konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, durch Protonierung eine Bindedomäne zu verändern und diese veränderte Bindedomäne in einen Wirt-Gast-Komplex einzubauen.

5.3.9 AAAA•DDDD-Komplex **107**• $(81+H^+)$

Im Vergleich mit anderen Wirt-Gast-Komplexen, die über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden, besteht an einem Wirt-Gast-Komplex AAAA•DDDD ein besonderes Interesse. Aufgrund einer maximalen Anzahl an attraktiven sekundären Wechselwirkungen in einem AAAA•DDDD-Komplex kann man davon ausgehen, dass diese Komplexe besonders stabil sind.

Nach der Inkrement-Methode von Schneider würde man für einen Wirt-Gast-Komplex **AAAA•DDDD** (siehe Abbildung 5-18) eine Freie Bindungsenthalpie von $\Delta G = 4P + 6S = -49.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ vorhersagen. Diese Freie Enthalpie entspricht nach Gleichung (1.02) einer Assoziationskonstante von etwa $K_{\text{ass}} = 3.9 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1}$.

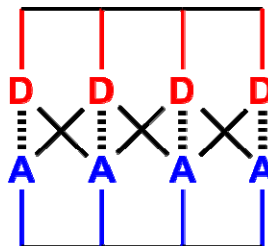


Abbildung 5-18: Vier attraktive primäre (P) und in Summe sechs repulsive sekundäre Wechselwirkungen (S) im AAAA•DDDD-Komplex.

In der vorliegenden Arbeit wurde der AAAA-Baustein **107** synthetisiert. Da jedoch das entsprechende Komplement, der DDDD-Baustein, bislang noch nicht synthetisiert werden konnte, wurde versucht, durch Protonierung aus dem DDAD-Baustein **81** die DDDD-Binde-domäne (**81+H⁺**) herzustellen (siehe Abbildung 5-19).

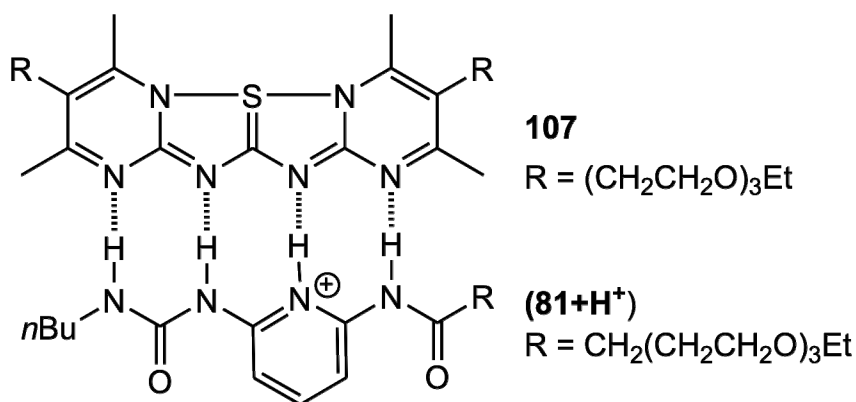


Abbildung 5-19: Der AAAA•DDDD -Komplex **107•(81+H⁺)**.

Für den Wirt-Gast-Komplex **107•(81+H⁺)** wurde nur durch ¹H-NMR-Titration eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 525 \text{ M}^{-1}$ erhalten. Bei dem entsprechenden ITC-Experiment konnte leider keine Wärmetönung beobachtet werden.

Vor dem Hintergrund der oben diskutierten großen Erwartung an die Freie Bindungsenthalpie für AAAA•DDDD-Komplexe ist es verwunderlich, dass nur eine geringe Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex gefunden werden konnte. Wie ist nun dieses Ergebnis zu erklären?

Für den Aufbau des Wirt-Gast-Komplexes **107•(81+H⁺)** wird der Baustein (**81+H⁺**) verwendet, der sich jedoch auch nach Rotation durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in einer verdrehten Konformation stabilisieren kann (siehe Abbildung 5-20).

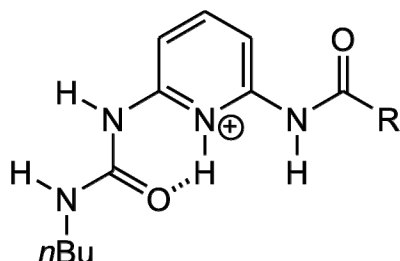


Abbildung 5-20: Stabilisiertes Konformer des protonierten DDAD-Bausteins.

Damit sich der gewünschte Wirt-Gast-Komplex **AAAA•DDDD** bilden kann, muss die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung des verdrehten protonierten DDDD-Bausteins gebrochen werden. Die dafür aufzuwendende Enthalpie muss von der Komplexbildungs-Enthalpie abgezogen werden.

Aufgrund unterschiedlicher Basizität kann der AAAA-Baustein **107** den DDDD-Baustein (**81+H⁺**) deprotonieren. Die Folge wäre die Bildung eines AADA-Bausteins (**107+H⁺**) und eines DDAD-Bausteins **81**, die zwar komplementär sind, aber einen **DDAD•AADA**-Komplex mit abstoßenden sekundären Wechselwirkungen bilden würden (siehe Abbildung 5-21).

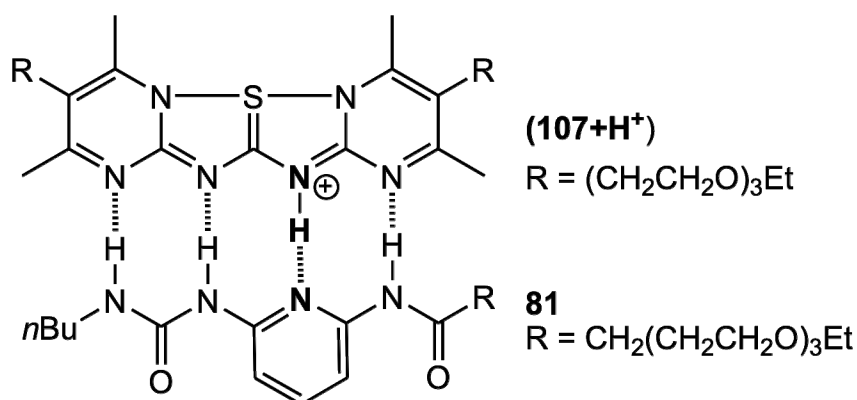


Abbildung 5-21: Der DDAD•AADA-Komplex (**107+H⁺**)•**81**.

Der Wirt-Gast-Komplex (**107+H⁺**)•**81** wäre nun vergleichbar mit den **DDAD•AADA**-Komplexen aus Kapitel 5.3.6, die aufgrund der zwei abstoßenden Wechselwirkungen weniger stabil sind als der gewünschte Wirt-Gast-Komplex **AAAA•DDDD**.

Aus Untersuchungen des **DAAD•ADDA**-Komplexes von Kühl^{40,42} ist bekannt, dass Substituenten, die sich direkt neben der Bindedomäne befinden, durch sterische Wechselwirkungen die Komplexbildung destabilisieren. Beispielsweise wurde für den Wirt-Gast-Komplex **11•26** mit dem methylierten Dipyridyl-Harnstoff **26** eine Assoziationskonstante von 160 M^{-1} gefunden, wohingegen für den Wirt-Gast-Komplex **11•25** mit dem unmethylierten Dipyridyl-Harnstoff **25** eine Assoziationskonstante von $2 \cdot 10^{-3} \text{ M}^{-1}$ gefunden wird (siehe Abbildung 5-22). Der Unterschied der ADDA-Domänen besteht lediglich im Methyl-Substituenten in 6-Position.

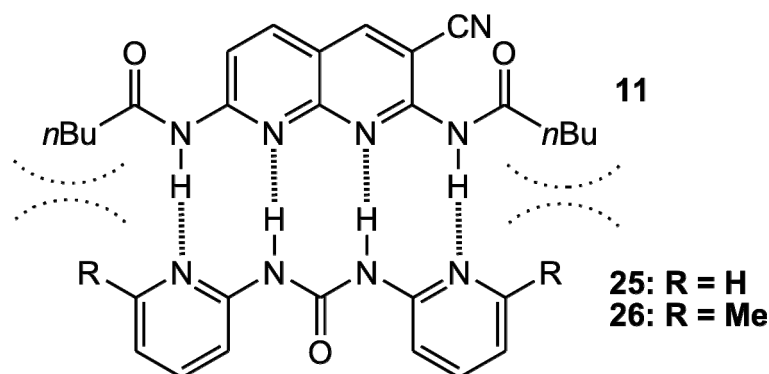


Abbildung 5-22: Sterische Wechselwirkungen in **DAAD•ADDA**-Komplexen.

Daher wird die Assoziation zwischen (**81**+ H^+) und **107** ebenfalls durch sterische Wechselwirkung der Partner untereinander destabilisiert sein. Die Seitenketten des DDDD-Bausteins und die Methyl-Gruppen des AAAA-Bausteins kommen sich im Wirt-Gast-Komplex sehr nahe, und es kommt zur Abstoßung der Partner untereinander (siehe Abbildung 5-23).

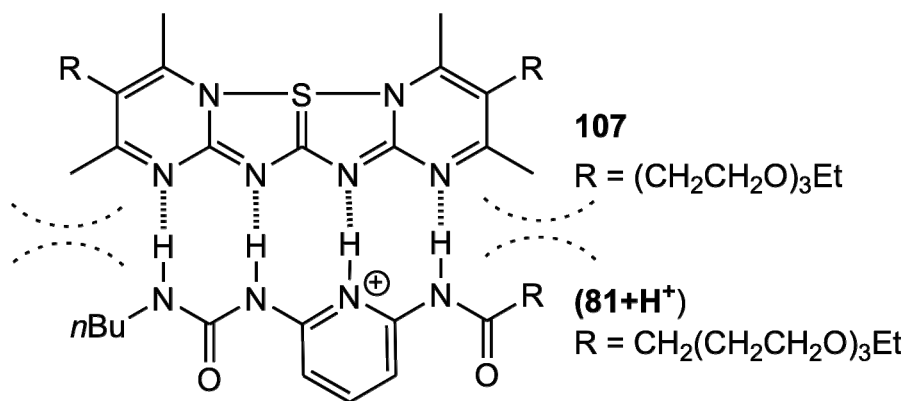


Abbildung 5-23: Sterische Wechselwirkungen im **AAAA•DDDD**-Komplex.

Die oben genannten Gründe machen die geringe Bindung im Wirt-Gast-Komplex **107•(81+H⁺)** verständlich. Jedoch konnte trotz der repulsiven Wechselwirkung der Partner untereinander eine passable Komplexbildung beobachtet werden. Dies spricht für die erwartete große Assoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes **AAAA•DDDD**. Interessant wäre

für ein zukünftiges Projekt, ein entsprechendes Sulfuran ohne die Methyl-Gruppen neben der Bindedomäne mit dem Partner (**81**+H⁺) zu untersuchen.

5.4 Zusammenfassung der Messergebnisse

5.4.1 Polarisierung der Donor-Gruppe

Bei den in dieser Arbeit untersuchten Wirt-Gast-Komplexen **11•25**, **19•25**, **21•25**, **11•29**, **108•92** und **109•92** wurde eine Abhängigkeit zwischen der Komplexstabilität und der Polarisierung der an der Wirt-Gast-Bindung beteiligten N-H-Donor-Gruppen festgestellt.

Dabei kann die Polarisierung der N-H-Gruppe aufgrund unterschiedlicher Ursachen erfolgen. Ein besonders signifikanter Unterschied war beim Vergleich der Wirt-Gast-Komplexe **21•25** und **11•25** zu beobachten. Durch Verwendung eines Amins anstelle eines Amids als Donor-Gruppe nahm die Komplexstabilität um den Faktor 50 ab.

Der Vergleich der Wirt-Gast-Komplexe **11•25** und **11•29** zeigte, dass die Substitution der Harnstoff-Einheit durch eine Thioharnstoff-Einheit zu einer geringeren Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex **11•29** führt. Ein möglicher Grund für die geringere Assoziationskonstante ist, dass sich der Thioharnstoff **29** aufgrund der größeren Polarisierung der N-H-Gruppen stärker als der Dipyridyl-Harnstoff **25** durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisierte. Diese starke intramolekulare Stabilisierung führte dazu, dass keine Steigerung der Wirt-Gast-Komplex-Bildung beobachtet werden konnte.

5.4.2 Steigerung der Löslichkeit von Bausteinen für Wirt-Gast-Komplexe

Die Bausteine für Wirt-Gast-Komplexe sind vorzugsweise funktionalisierte, aromatische Heterocyclen, die sowohl Donor- als auch Akzeptor-Stellen für Wasserstoffbrückenbindungen tragen. Ist für den betrachteten Baustein ein komplementärer Bindungs-Partner abwesend, so stabilisiert er sich, wenn möglich, durch intermolekulare Wechselwirkung und bildet mehr oder weniger stark gebundene Aggregate. Diese Stabilisierungen führten dazu, dass viele Bausteine in unpolaren organischen Lösungsmitteln unlöslich sind und eine Bestimmung der Assoziationskonstanten nicht möglich ist. Beispielsweise war es nicht möglich, den Diimidazolylharnstoff **43** mit Chloroform in Lösung zu bringen. Des Weiteren konnten auch einige Synthesewege nicht bis zum Ende durchgeführt werden, da sich die Zwischenprodukte

aufgrund von Unlöslichkeit den Reaktionen entzogen. Daher wurde ein Polyether-Substituent als löslichkeitsfördernde Gruppe in einige Verbindungen eingebaut (siehe Kapitel 1.3.6). Der Löslichkeitsunterschied zwischen einer Verbindung mit und ohne Polyether-Substituent war enorm. Beispielsweise wurden in der Diplomarbeit⁷⁵ das Isocytosin **30** und in der vorliegenden Arbeit das mit einer Polyether-Gruppe substituierte Isocytosin **73** synthetisiert (siehe Abbildung 5-24).

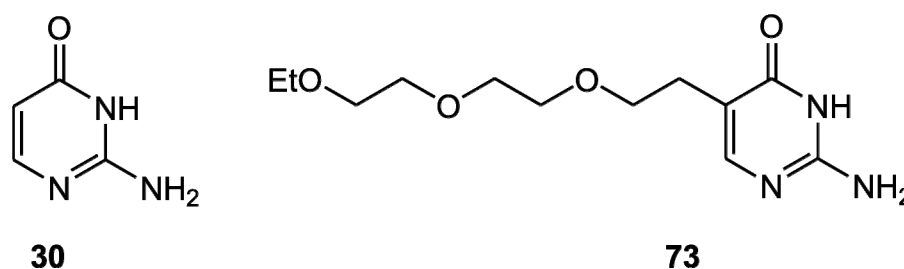


Abbildung 5-24: Das unlösliche Isocytosin **30** und das gut lösliche Isocytosin-Derivat **73**.

Das Isocytosin **30** war schwerlöslich und konnte in unpolaren organischen Lösungsmitteln nicht gelöst werden. Hingegen war die Löslichkeit des Isocytosins **73** ausgesprochen gut, so dass es sich gut in Chloroform löste und sich sogar bequem chromatographieren ließ. Die Assoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes **78•92** konnte aufgrund der Schwerlöslichkeit des DDAD-Bausteins **78** von Brammer⁴⁴ nur durch eine inverse Titration bestimmt werden. Durch die Einführung einer Polyether-Gruppe in die DDAD-Bindedomäne wurde der Baustein **81** erhalten, dessen Löslichkeit deutlich besser war als die des Bausteins **78**. Die Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex **81•92** war im Vergleich zu dem Wirt-Gast-Komplex **78•92** um den Faktor 1.5 vergrößert. Für die Bildung eines Wirt-Gast-Komplexes ist die Löslichkeit der Partner in unpolaren organischen Lösungsmitteln eine notwendige Voraussetzung. Je besser die Löslichkeit der Bausteine ist, desto einfacher gestaltet sich die Bestimmung der Assoziationskonstante für den entsprechenden Wirt-Gast-Komplex. Durch den Einbau der Polyether-Kette zu Beginn der Synthese von Bausteinen für die Wirt-Gast-Komplexe war ein weiterer besonders positiver Effekt, dass die Zwischenstufen ebenso wie die fertigen Bausteine sich durch eine hervorragende Löslichkeit auszeichneten.

5.4.3 Krümmung von Bindedomänen

Wie am Beispiel der AADA-Bindedomäne **92** gezeigt wurde¹⁰⁵, führen die unterschiedlichen Bindungslängen von aromatischen C–N- und aromatischen C–C-Bindungen zu einer Krümmung der Bindedomänen. Dies kann dazu führen, dass die Geometrie der Partner im Wirt-

Gast-Komplex nicht mehr passend zueinander ist. Besonders anschaulich wird dieser Sachverhalt bei dem Vergleich der Stabilitäten vom DDAD•AADA-Komplex (**76•92**) mit dem DDA•AADA-Komplex (**108•92**). Erwartungsgemäß sollte der Wirt-Gast-Komplex **76•92**, der über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird, stabiler sein als der Wirt-Gast-Komplex **108•92**, der über drei Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird. Gefunden wurde aber, dass der über *drei* Wasserstoffbrückenbindungen gebundene Wirt-Gast-Komplex **108•92** stabiler war als der über *vier* Wasserstoffbrückenbindungen gebundene Wirt-Gast-Komplex **76•92**. Durch Einkristallröntgenstrukturuntersuchungen konnte Zimmerman¹⁰⁵ zeigen, dass die Bindedomäne des Bausteins **92** gekrümmt ist. Daher kam Zimmerman zu der Aussage, dass die Partner im Wirt-Gast-Komplex **76•92**, der über *vier* Wasserstoffbrückenbindungen gebunden wird, nicht optimal zueinander passen. Aufgrund der sterischen Wechselwirkungen zwischen den äußeren Donor- und Akzeptor-Gruppen kommt es zu einer Verlängerung der inneren Wasserstoffbrückenbindungen und damit einhergehend zu einer Schwächung des DDAD•AADA-Komplexes (**76•92**). Im DDA•AADA-Komplex (**108•92**), der über *drei* Wasserstoffbrückenbindungen gebildet wird, kommt es durch die Krümmung des Bausteins **92** zu einer weiteren attraktiven Wechselwirkung zwischen den Bausteinen. Durch die Nähe der Carbonyl-Gruppe des Bausteins **92** und der C-H-Gruppe des Bausteins **108** wird eine schwache Wasserstoffbrückenbindung ausgebildet. Diese stabilisiert zusätzlich den Wirt-Gast-Komplex **108•92**.

5.4.4 Sterische Einflüsse von Substituenten

Das Problem der Schwerlöslichkeit von Bausteinen für Wirt-Gast-Komplexe wird häufig dadurch gelöst, dass in die entsprechenden Moleküle langkettige Substituenten eingebaut werden. Diese Substituenten sind häufig der Bindedomäne direkt benachbart. Wird nun ein Wirt-Gast-Komplex aus Bausteinen gebildet, die beide zur Bindedomäne direkt benachbarte Substituenten tragen, so kommt es zu sterischen Wechselwirkungen der Substituenten untereinander und der Wirt-Gast-Komplex wird dadurch destabilisiert. Dieser Effekt ist in der Literatur beschrieben worden und konnte beispielsweise bei dem Wirt-Gast-Komplex **107•(81+H⁺)** beobachtet werden.

5.4.5 Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen

Bausteine mit Bindedomänen für Wasserstoffbrückenbindungen tragen entsprechende Donor- und Akzeptor-Stellen. Ist die Bindedomäne der Moleküle nicht durch entsprechende kovalente Bindungen vororganisiert, so stabilisiert sich das Molekül nach Rotation oder Tautomerie in einer energetisch günstigen Konformation.

Dabei kann es zu einer Verdrillung des Moleküls kommen, in dem die gewünschte Bindedomäne nicht mehr vorliegt. Als Beispiele sind die Bausteine **25**, **29**, **81** und **76** zu nennen. Um nun doch den gewünschten Wirt-Gast-Komplex zu bilden, muss zunächst die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung aufgebrochen werden. Der dafür notwendige Energiebetrag muss von der Freien Bindungsenthalpie aufgebracht werden. Dadurch resultiert letztendlich eine kleinere Assoziationskonstante für den betrachteten Wirt-Gast-Komplex.

Durch eine gezielt eingebaute Wasserstoffbrückenbindung kann der Verminderung der Freien Bindungsenthalpie durch die intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung entgegengewirkt werden. Wird durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung auch das Konformer stabilisiert, das die gewünschte Bindedomäne trägt, so kann zwar die Bildung von ungewünschten Konformeren nicht verhindert werden, aber in Summe findet die Bildung des gewünschten Konformers ohne Energieaufwand statt. Als Beispiele sind hier die Bausteine **29** und **74** zu nennen, deren ADDA-Bindedomäne durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung stabilisiert wird. Allerdings können sich die Bausteine **29** und **74** jeweils durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in einem weiteren Konformer stabilisieren, das über eine selbstkomplementäre Bindedomäne Homodimere ausbildet.

5.4.6 Änderung des Bindedomänen-Musters durch Protonierung

Wird eine Bindedomäne für Wasserstoffbrückenbindungen protoniert, so kann aus einer Akzeptor-Gruppe eine Donor-Gruppe werden. Beispielsweise erhält man für die DAAD-Bindedomäne nach der Protonierung eine DDAD-Bindedomäne. Für den Wirt-Gast-Komplex **11•25** bedeutet das, dass aus dem DAAD•ADDA-Komplex nach der Protonierung ein DDAD•ADDA-Komplex wird. Dieser ist recht instabil, da sich neben den drei bindenden Wasserstoffbrückenbindungen zwei Donor-Gruppen gegenüber stehen, was eine repulsive Wechselwirkung zur Folge hat. Ein Beispiel für diesen „mismatch“ wurde in der Diplomarbeit^{24,75} gefunden: Die Verwendung einer sauren Matrix führte bei der Ionisierung wahrscheinlich zu einer Protonierung des Wirt-Gast-Komplexes. In der anschließenden massenspektrometrischen Analyse konnte der Wirt-Gast-Komplex meist nicht beobachtet werden.

Wurde das Ionisierungsverfahren dahingehend verändert, dass die Probe ohne Verwendung einer sauren Matrix in die Gasphase überführt werden konnte, so konnte der unprotonierte Wirt-Gast-Komplex durch die massenspektrometrische Analyse beobachtet werden. Dieser Befund konnte dahingehend nutzbar gemacht werden, dass die Protonierung von Molekülen mit Bindedomänen absichtlich vorgenommen wurde, um das Muster der Bindedomänen zu verändern. Zum Beispiel passen die Partner im unprotonierten DAAD•AADA-Komplex nicht zueinander. Aber nach Protonierung einer Akzeptor- zu einer Donor-Gruppe wird der passende DDAD•AADA-Komplex erhalten. Allerdings bleibt zu beachten, dass durch Protonierung nur aus einer Akzeptor-Gruppe eine Donor-Gruppe werden kann und nicht umgekehrt.

Durch Protonierung wurden die DAAD- in die DDAD-Bindedomäne und die DDAD- in die DDDD-Bindedomäne überführt. Die Assoziationskonstante für den **DDAD•AADA**-Wirt-Gast-Komplex **(19+H⁺)•92** war etwas geringer als die für den vergleichbaren unprotonierten Wirt-Gast-Komplex **108•92**. Für den **AAAA•DDDD**-Wirt-Gast-Komplex **107•(81+H⁺)** wurde bis heute kein unprotoniertes Analogon synthetisiert, so dass die gefundene Assoziationskonstante nur mit dem theoretisch berechneten Wert verglichen werden konnte. Nach den theoretisch berechneten Werten wäre eine Assoziationskonstante zu erwarten, die um den Faktor 10⁶ größer wäre als die gefundene. Die Diskrepanz der Werte kann am besten durch das Zusammenspiel verschiedener Gründe plausibel werden: Stabilisierung eines Partners durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen, sterische Wechselwirkungen, Basizitätsunterschiede der Bindedomänen und Krümmungen der Bindedomänen.

5.4.7 Isothermale Titrations-Kalorimetrie (ITC)

Die Assoziationskonstanten für die hier vorgestellten Wirt-Gast-Komplexe wurden durch ¹H-NMR-Titration und Isothermale Titrations-Kalorimetrie (ITC) bestimmt. Bei einem ITC-Experiment werden aus der Wärmemenge, die während der Titration frei wird, die Bindungsenthalpie ΔH und die Assoziationskonstante K_{ass} erhalten. Aus diesen Größen kann nach Gleichung (4.25) die Freie Bindungsenthalpie ΔG und die Entropie ΔS der Reaktion bestimmt werden. Die ¹H-NMR-Titration und die ITC ergänzen sich als Methoden zur Bestimmung der Assoziationskonstante. Im Gegensatz zu der ¹H-NMR-Titration, bei der der Assoziationsvorgang an einer „spezifischen“ Domäne beobachtet wird, liefert die ITC Informationen über die gesamte Energetik der Wirt-Gast-Komplex-Bildung.

Die Assoziationskonstanten, die mit ITC-Messungen bestimmt wurden, waren durchschnittlich um den Faktor 1.7 größer als die Assoziationskonstanten, die durch ^1H -NMR-Titration für die gleichen Wirt-Gast-Komplexe ermittelt wurden. Diese Beobachtung^{106,107,108,109} kann wie folgt erklärt werden¹¹⁰: Bei der ^1H -NMR-Titration wird ein Signal des Wirts als Sonde der Assoziation genutzt. Wenn nun eine Bindung des Gastes an den Wirt auftritt, die dieses Signal jedoch unverändert lässt (beispielsweise über aromatische π - π -Stapel-Wechselwirkungen), so kann diese Assoziation per NMR-Spektroskopie nicht beobachtet werden. Demgegenüber ist die ITC eine wesentlich unspezifischere Methode. Sie erfasst fast jede molekulare Wechselwirkung, die im supramolekularen Geschehen vorkommt und würde daher auch eine von der NMR-Messung ignorierte Bindung registrieren. Die ITC ist also allgemeiner und erfasst jegliche Arten von Bindungsereignissen und betrachtet nicht nur die „spezifische“ Bindung.

Wie im Kapitel 4.2.1 angegeben, sollte für eine ITC-Messung der c -Wert, das Produkt aus K_{ass} und $[H]_0$, einen Wert zwischen 10 und 500 einnehmen, da ansonsten nur sehr flache Kurve erhalten werden, aus denen K_{ass} nur weniger zuverlässig erhalten werden kann. Die c -Werte für die durchgeführten Wirt-Gast-Komplex-Titrationsen lagen meistens unterhalb von 10. Trotzdem konnte aus den Daten problemlos mit der entsprechenden Software die entsprechende Assoziationskonstante bestimmt werden, die in Übereinstimmung waren mit den Ergebnissen der ^1H -NMR-Titration. Für den Wirt-Gast-Komplex **21•29** konnten jedoch keine sinnvollen Kurvenanpassungen mit der entsprechenden Software durchgeführt werden, so dass auch keine Assoziationskonstante ermittelt werden konnte. Für die Wirt-Gast-Komplexe **(19+H⁺)•92** und **107•(81+H⁺)** mit den protonierten Bindedomänen konnte keine Wärmetönung gemessen werden. Ob dies durch eine Enthalpie-Entropie-Kompensation begründet werden kann, blieb offen.

6 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser Arbeit wurden Moleküle mit Bindedomänen zur Bildung von supramolekularen Assoziaten über vier Wasserstoffbrückenbindungen synthetisiert und auf ihre Fähigkeit, mit entsprechenden Partnern Wirt-Gast-Komplexe zu bilden, analysiert. Die Assoziationskonstanten für die Bildung von Wirt-Gast-Komplexen wurden durch ^1H -NMR-Titration und Isothermale Titrations-Kalorimetrie (ITC) bestimmt. Dabei ergänzen sich ^1H -NMR-Titration und ITC als Methoden zur Bestimmung der Assoziationskonstante. Im Gegensatz zur ^1H -NMR-Titration, bei der der Assoziationsvorgang an die Bindedomäne beobachtet wird, liefert die ITC Informationen über die Energetik der Wirt-Gast-Komplex-Bildung. Im Rahmen dieser Arbeit wurden neben bekannten Molekülen neue Moleküle mit Bindedomänen synthetisiert, die sich im Unterschied zu den bekannten Bausteinen durch ihr Assoziationsverhalten, eine bessere Präorganisation der Bindedomäne, eine bessere Löslichkeit und ein verändertes Muster der Bindedomäne auszeichnen.

6.1 Der Wirt-Gast-Komplex DAAD•ADDA

Neben den bekannten DAAD-Bausteinen **11** und **19** wurde das sehr gut lösliche Naphthyridin **21** über vier Synthesestufen hergestellt und vollständig charakterisiert. Die Assoziationskonstanten der bekannten Wirt-Gast-Komplexe **11•25** ($K_{\text{ass}} = 1.8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$) und **19•25** ($K_{\text{ass}} = 1.0 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$) entsprachen den Werten aus der Literatur^{41,47} und konnten durch ITC-Messungen bestätigt werden.

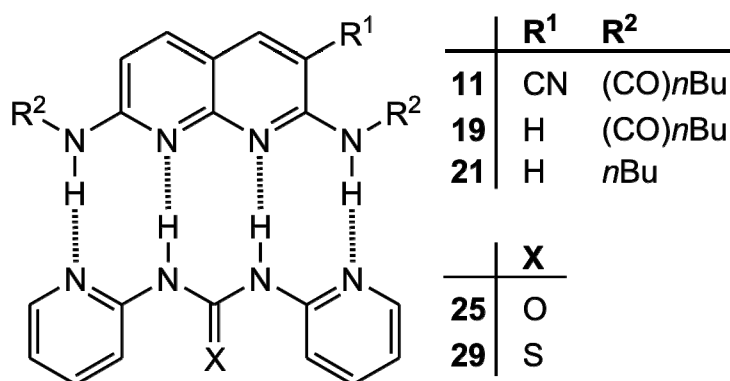


Abbildung 6-1: Wirt-Gast-Komplexe DAAD•ADDA.

Die Substitution der Harnstoff-Einheit durch einen Thioharnstoff erbrachte eine Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex **11•29** von nur $K_{\text{ass}} = 27 \text{ M}^{-1}$ und führte damit nicht zu

einer Steigerung im Vergleich zu den bekannten Wirt-Gast-Komplexen **11•25** und **19•25**. Aufgrund der höheren Acidität von Thioharnstoff im Vergleich zu Harnstoff sollte auch die Polarisierung der N-H-Donor-Gruppen des Pyridyl-Thioharnstoffs **29** im Gegensatz zum Pyridyl-Harnstoff **25** erhöht werden und zu einer stärkeren Bindung im Wirt-Gast-Komplex führen. Die erhoffte Steigerung der Assoziationskonstanten konnte vermutlich durch die wegen der höheren Acidität des Pyridyl-Thioharnstoffs **29** stärkere, intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung nicht beobachtet werden (siehe Kapitel 5.4.1).

Für den Wirt-Gast-Komplex **21•25** wurde eine Assoziationskonstante von nur $K_{\text{ass}} = 36 \text{ M}^{-1}$ gemessen. Die Ursache für die schwächere Bindung im Gegensatz zu den Wirt-Gast-Komplexen **11•25** und **19•25** liegt ebenfalls in der veränderten Polarisierung der N-H-Donor-Gruppe. Der Ersatz der Amid-Gruppen im Naphthyridin **11** durch Amino-Gruppen im Naphthyridin **21** hat demnach eine große Auswirkung auf die Bildung der Wasserstoffbrückenbindungen. Durch die elektronenziehende Carbonyl-Gruppe im Amid wird die Polarisierung der N-H-Gruppe im Gegensatz zum Amin verstärkt. Daher sollten beim Design neuer Bindedomänen für Wasserstoffbrückenbindungen für die Donor-Gruppen unbedingt Amid-Gruppen verwendet werden (siehe Kapitel 6.2).

ADDA-Bausteine mit einer Präorganisation der Bindedomäne wurden durch den gezielten Einbau einer intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung realisiert. Dazu wurden der Pyrimidindion-Harnstoff **65** über vier Synthesestufen und der Pyrimidinon-Harnstoff **74** über neun Synthesestufen synthetisiert und jeweils vollständig charakterisiert. In die Moleküle wurden zu Beginn der Synthese Polyether-Ketten als löslichkeitsfördernde Substituenten eingeführt, so dass die Löslichkeit der gewünschten Zielverbindung und der Zwischenstufen gewährleistet werden konnte.

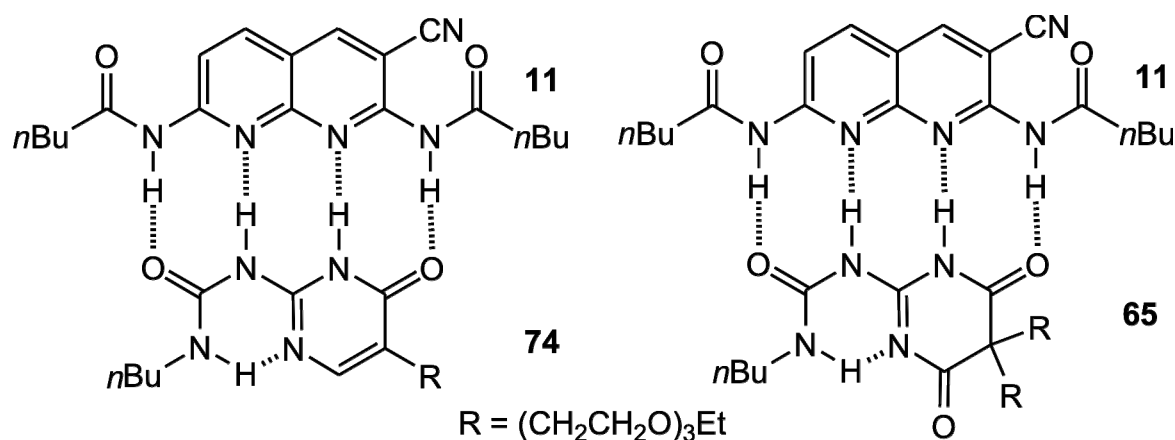


Abbildung 6-2: Wirt-Gast-Komplexe DAAD•ADDA mit präorganisierten ADDA-Bausteinen.

Für den Wirt-Gast-Komplex **11**•**74** aus dem Pyrimidinon-Harnstoff **74** und dem Naphthyridin **11** wurde eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 1.3 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ bestimmt. Diese Assoziationskonstante ist um eine Größenordnung größer als die Assoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes **11**•**25** ($K_{\text{ass}} = 2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$), dessen Dipyridyl-Harnstoff **25** keine Präorganisation besitzt. Bei den Wirt-Gast-Komplex-Untersuchungen mit dem Naphthyridin **11** und dem Pyrimidindion-Harnstoff **65** konnte trotz der stabilisierenden Wasserstoffbrückenbindungen nur eine Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 860 \text{ M}^{-1}$ gemessen werden.

Die Konkurrenz zwischen der Homodimer-Bildung $(\mathbf{65})_2$, respektive $(\mathbf{74})_2$, und der gewünschten Heterodimer-Bildung **11**•**65** oder **11**•**74** stellte sich bei den Wirt-Gast-Komplex-Untersuchungen als ein neues Problem heraus. Das gewünschte Heterodimer wird durch Komproportionierung aus den entsprechenden Homodimeren gebildet, wobei die Freie Bindungsenthalpie des Heterodimers durch den Energiebetrag, der zum Brechen des Homodimers benötigt wird, verringert wird (siehe Kapitel 5.3.4 und 5.3.5). Diese Konkurrenz ist vermutlich ein Grund dafür, dass die gemessenen Assoziationskonstanten nicht dem Wert entsprechen, der für einen Wirt-Gast-Komplex **DAAD**•**ADDA** theoretisch erreichbar wäre (siehe Kapitel 1.3.3).

Um der störenden Homodimer-Bildung entgegenzuwirken, wäre eine stärkere Stabilisierung der ADDA-Bindedomäne notwendig. Diese Stabilisierung könnte einerseits über zusätzliche Wasserstoffbrückenbindungen erfolgen wie beispielsweise bei den Diimidazolyl-Harnstoffen **43** und **55** (siehe Abbildung 6-3) oder durch den Einbau in Ringsysteme (siehe Abbildung 6-4).

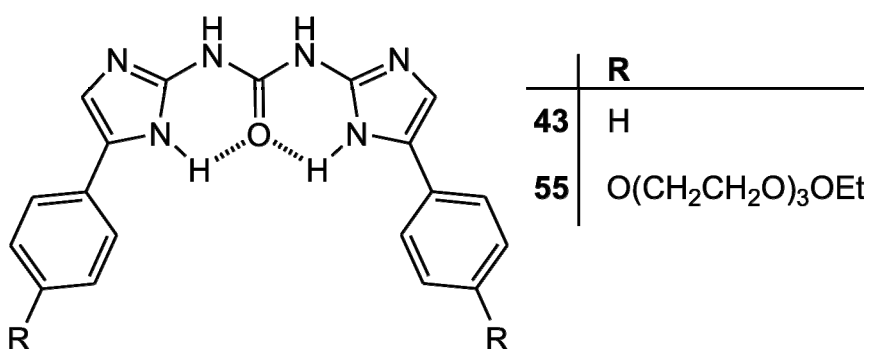


Abbildung 6-3: Die Diimidazolyl-Harnstoffe **43** und **55**.

Der Diimidazolyl-Harnstoff **43** wurde synthetisiert und vollständig charakterisiert, jedoch waren Wirt-Gast-Komplex-Untersuchungen aufgrund der Schwerlöslichkeit des Bausteins nicht möglich. Auch Versuche, die Verbindung **43** durch komplementvermittelte Löslichkeit

mit einem entsprechenden Partner in unpolaren organischen Lösungsmitteln in Lösung zu bringen, führten nicht zum Ziel.

Polyether-Substituenten sollten die Löslichkeit des Diimidazolyl-Harnstoffs **55** im Vergleich zum Diimidazolyl-Harnstoff **43** deutlich verbessern. Auf dem Syntheseweg zum Diimidazolyl-Harnstoff **55** zeichneten sich die Intermediate wie erhofft durch eine hervorragende Löslichkeit aus. Allein die letzte Synthese, die Verknüpfung der Substituenten zum Diimidazolyl-Harnstoff **55**, war nicht von Erfolg gekrönt.

Der Ersatz des Sauerstoff-Atoms der Harnstoff-Einheit durch ein vierbindiges Kohlenstoff-Atom würde beispielsweise das rotationsstabile Molekül **112** liefern (siehe Abbildung 6-4).

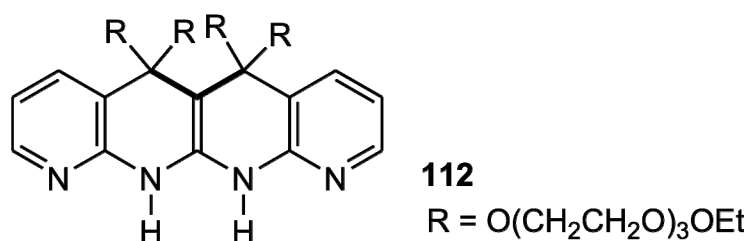


Abbildung 6-4: *Durch kovalente Bindungen stabilisierter ADDA-Baustein.*

Diese verbesserte Präorganisation im Molekül **112** im Vergleich zu den hier synthetisierten ADDA-Bausteinen sollte zu einer größeren Assoziationskonstante bei entsprechenden Wirt-Gast-Komplex-Untersuchungen führen. Der Einbau von Polyether-Gruppen als Substituenten R erscheint sinnvoll, um die Löslichkeit der Substanz in unpolaren organischen Lösungsmitteln zu gewährleisten.

6.2 Der Wirt-Gast-Komplex DDAD•AADA

Der Wirt-Gast-Komplex **DDAD•AADA** wurde von Brammer^{43,44} synthetisiert und durch ¹H-NMR-Titration untersucht. Bei den bisherigen Versuchen standen jedoch nur der schwerlösliche Pyridyl-Harnstoff **76** ($K_{\text{ass}} = 120 \text{ M}^{-1}$) und der schwerlösliche Pyridyl-Harnstoff **78** ($K_{\text{ass}} = 590 \text{ M}^{-1}$) für DDAD-Bausteine zur Verfügung (siehe Abbildung 6-5).

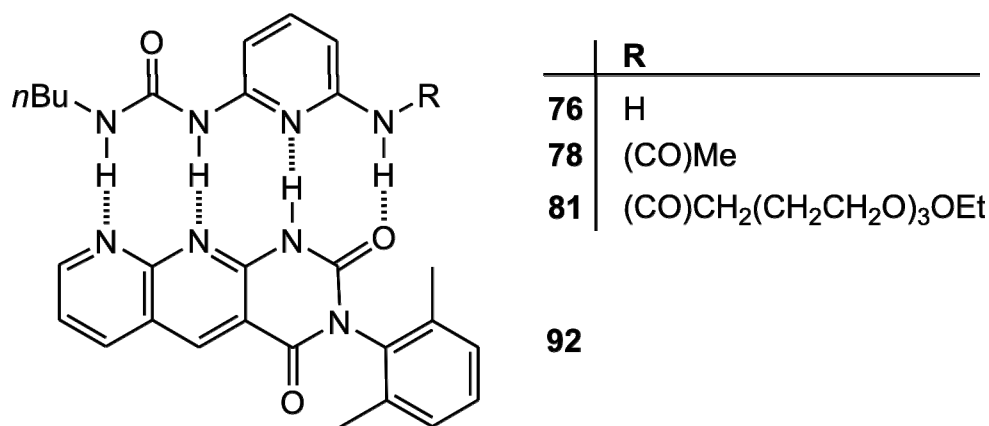


Abbildung 6-5: Wirt-Gast-Komplexe DDAD•AADA.

Der Nachteil des Pyridyl-Harnstoffs **76** ist, dass eine Amino-Gruppe als Donor für eine Wasserstoffbrückenbindung dient und daher aufgrund der geringen Polarisierung der N-H-Gruppe zu einer geringen Assoziationskonstante im Wirt-Gast-Komplex **76•92** führte (siehe Kapitel 5.4.1). Die Acylierung der primären Amino-Gruppe im Pyridyl-Harnstoff **76** zum Pyridyl-Harnstoff **78** erbrachte zwar eine Steigerung der Assoziationskonstanten, führte jedoch zur Schwerlöslichkeit des Bausteins in unpolaren organischen Lösungsmitteln, so dass er sich nur durch komplementvermittelte Löslichkeit mit dem Partner **92** untersuchen ließ.

In dieser Arbeit wurde zur Steigerung der Löslichkeit des DDAD-Bausteins ein Polyether-Substituent in den Pyridyl-Harnstoff **78** eingeführt. Über insgesamt acht Synthesestufen wurde der Pyridyl-Harnstoff **81** synthetisiert und vollständig charakterisiert. Er zeichnete sich durch hervorragende Löslichkeit in organischen unpolaren Lösungsmitteln aus und konnte ohne das Problem der Schwerlöslichkeit untersucht werden ($K_{\text{ass}} = 872 \text{ M}^{-1}$). Es zeigte sich, dass die Verbesserung der Löslichkeit des Pyridyl-Harnstoffs **81** sogar zu einer leichten Steigerung der Assoziationskonstante im Vergleich zum Pyridyl-Harnstoff **78** führt.

Zimmerman¹⁰⁵ zeigte, dass der Wirt-Gast-Komplex **108•92** ($K_{\text{ass}} = 393 \text{ M}^{-1}$), der nur über *drei* (N—H···N) Wasserstoffbrückenbindungen gebunden wird, eine größere Assoziationskonstante besitzt als der Wirt-Gast-Komplex **76•92**, der über *vier* Wasserstoffbrückenbindungen gebunden wird. Durch Einkristallröntgenstrukturuntersuchungen stellte sich heraus, dass die Bindedomäne des AADA-Bausteins **92** eine Krümmung aufweist, in die der sterisch flexible DDA-Baustein **108** gut „hineinpasst“. Der Wirt-Gast-Komplex **108•92** stabilisiert sich noch durch eine zusätzliche schwache Wasserstoffbrückenbindung (Py-C—H···O=C) (siehe Abbildung 6-6).

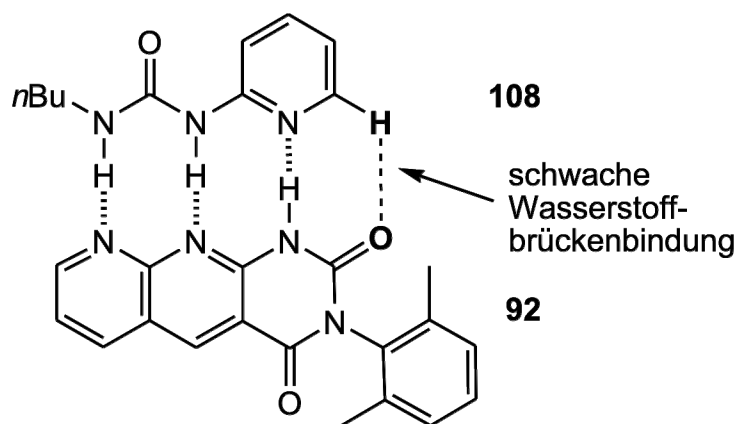


Abbildung 6-6: Über drei Wasserstoffbrückenbindungen gebundener Wirt-Gast-Komplex **108•92**.

Zimmerman folgerte, dass der Abstand zwischen Py-C—H und O=C zu gering für eine zusätzliche Donor-Gruppe ist und es daher im DDAD•AADA-Komplex, der über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebunden wird, zu repulsiven Wechselwirkungen kommt (*less is more*¹⁰⁵).

In dieser Arbeit und auch von Brammer⁴⁴ wurde jedoch gezeigt, dass unter Verwendung einer Amid-Gruppe als *vierter* Donor-Gruppe eine größere Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 872 \text{ M}^{-1}$ gefunden wird (Zimmerman verglich den Amin-substituierten DDAD-Baustein **108** mit dem DDAD-Baustein **76**, der als *vierte* Donor-Gruppe eine Amino-Gruppe besitzt). Dieser Befund widerspricht der Annahme von Zimmerman, dass eine vierte Donor-Gruppe den Wirt-Gast-Komplex **DDAD•AADA** destabilisiert. Vielmehr ist es wahrscheinlich, dass hier ebenfalls die oben diskutierte Polarisierung der N-H-Donor-Gruppe eine entscheidende Rolle spielt und daher die verhältnismäßig geringe Assoziationskonstante von $K_{\text{ass}} = 120 \text{ M}^{-1}$ gefunden wurde. Das Ergebnis von Zimmerman, dass die Bindedomäne des Moleküls **92** eine gewisse Krümmung besitzt, ist aber dennoch überaus wertvoll. Die Krümmung ist die Folge von unterschiedlichen Bindungslängen der aromatischen C-N- und C-C-Bindungen und hat einen entscheidenden Einfluss auf die Präorganisation von Bausteinen für die Komplexbildung.

Zum Design neuer Bausteine mit Bindedomänen sollte nicht nur eine gute Löslichkeit der Bausteine sichergestellt, sondern, wie auch oben schon angesprochen wurde, unbedingt Amid-Gruppen als Donoren für Wasserstoffbrückenbindungen verwendet werden. Außerdem sollten die Krümmungen der Bindedomänen und die der entsprechenden komplementären Bausteine durch Molekülberechnungen im Vorfeld geklärt werden. Ein Vergleich der Ergebnisse der

Molekülberechnungen könnte Auskunft darüber geben, ob die favorisierten Partner für einen Wirt-Gast-Komplex in Bezug auf Krümmung der Bindedomänen gut zueinander passen oder nicht. Um dem Problem der Krümmung von Bindedomänen entgegenzuwirken, könnte durch geschickte Wahl des Bausteins die Krümmung gezielt eingestellt werden. Die Ursache der Krümmung ist, dass im Molekül **92** „gegenüberliegende“ Bindungen eine unterschiedliche Länge haben (aromatische C-N-Bindungen sind kürzer als aromatische C-C-Bindungen) und sich die Bindungslängen quasi ausgleichen müssen. Im Molekül **113** sind die gegenüberliegenden Bindungen vom gleichen Typ gewählt (jeweils aromatische C-N-Bindungen), so dass eine Krümmung der Bindedomäne eher unwahrscheinlich ist.

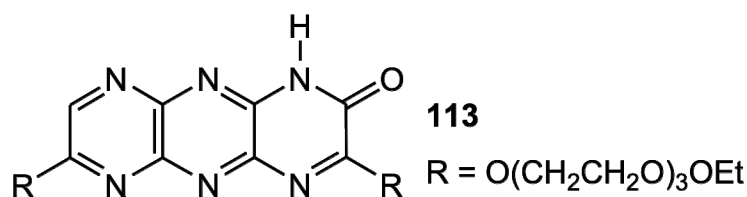


Abbildung 6-7: Mögliche AADA-Bindedomäne mit geringer Krümmung.

In dieser Arbeit wurde außerdem versucht, durch Protonierung das Akzeptor- und Donor-Muster in den Bindedomänen zu verändern. Durch Protonierung kann aus einem Akzeptor für Wasserstoffbrückenbindungen ein Donor hergestellt werden (siehe Kapitel 1.2.5 und Kapitel 5.4.6). Aus dem DAAD-Muster des Naphthyridins **19** wurde durch Protonierung der DDAD-Baustein (**19+H⁺**) generiert und mit dem AADA-Baustein **92** untersucht (siehe Abbildung 6-8).

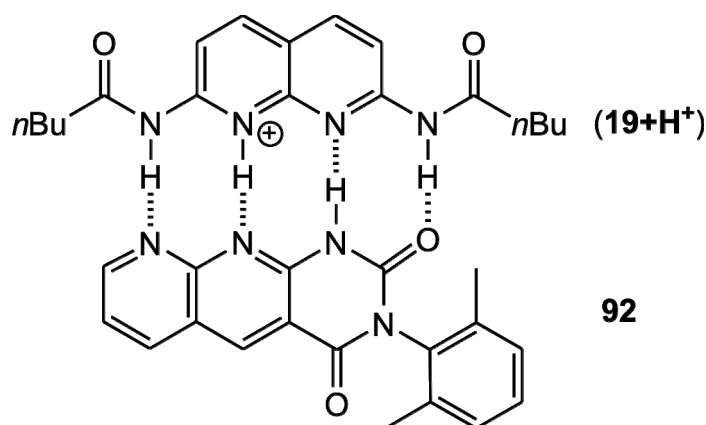


Abbildung 6-8: Der DDAD•AADA-Komplex (**19+H⁺**)•**92**.

Die Assoziationskonstante des Wirt-Gast-Komplexes $(19+H^+) \cdot 92$ wurde auf $K_{\text{ass}} = 442 \text{ M}^{-1}$ bestimmt. Die Größenordnung der Assoziationskonstante ist vergleichbar mit den entsprechenden DDAD•AADA-Wirt-Gast-Komplexen $81 \cdot 92$, $78 \cdot 92$ und $76 \cdot 92$.

6.3 Der Wirt-Gast-Komplex AAAA•DDDD

Im Rahmen dieser Arbeit wurden des Weiteren AAAA-Bausteine für den Wirt-Gast-Komplex AAAA•DDDD hergestellt. Zur Realisierung der AAAA-Bindedomäne wurde das Sulfuran **107** verwendet, eine hypervalente Schwefelverbindung, die nach Akiba⁸⁶ aus dem entsprechenden Thioharnstoff durch Oxidation hergestellt werden kann. Um die Löslichkeit der Intermediate und der Zielverbindung zu gewährleisten, wurden hier ebenfalls Polyether-Gruppen bereits zu Beginn der Synthese eingeführt. Das Sulfuran **107** wurde über sechs Synthesestufen dargestellt und vollständig charakterisiert. Da bis heute kein DDDD-Baustein synthetisiert werden konnte, wurde hier durch Protonierung des Pyridyl-Harnstoffs **81** ein Molekül mit dem gewünschten DDDD-Muster $(81+H^+)$ generiert (siehe Kapitel 1.2.5 und Kapitel 5.4.6).

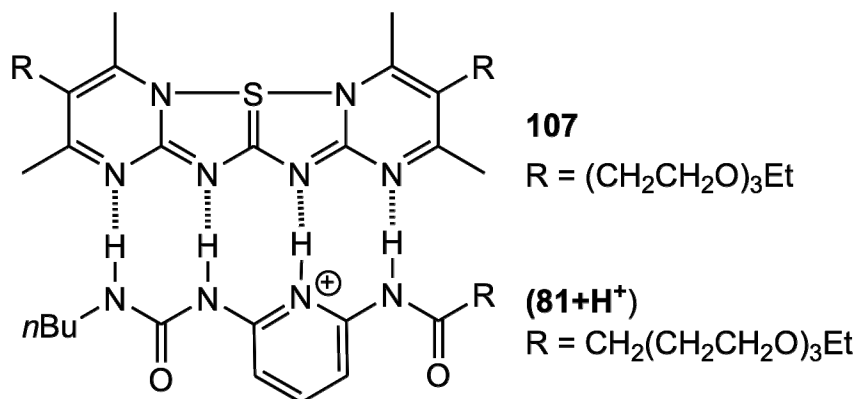


Abbildung 6-9: Wirt-Gast-Komplexe AAAA•DDDD.

Die Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex $107 \cdot (81+H^+)$ wurde zu $K_{\text{ass}} = 525 \text{ M}^{-1}$ bestimmt. Für vier parallele, gleichgerichtete Wasserstoffbrückenbindungen in einem Wirt-Gast-Komplex wäre eine sehr viel größere Assoziationskonstante zu erwarten gewesen (siehe Kapitel 1.3.3). Folgende Einflüsse führen aber zu einer Verringerung der Assoziationskonstante (siehe Kapitel 5.3.9):

Der DDDD-Baustein kann sich nach Rotation um eine C-N-Bindung durch eine intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung in einer verdrillten Konformation stabilisieren. Zur Bildung der gewünschten DDDD-Domäne muss die intramolekulare Stabilisierung aufgebrochen werden, die dafür benötigte Energie geht zu Lasten der Wirt-Gast-Komplex-Bildung.

Ist die Basizität des Sulfurans **107** größer als die des Pyridyl-Harnstoff **81**, so wird der protonierte Pyridyl-Harnstoff (**81**+H⁺) vom Sulfuran **107** deprotoniert. Dadurch wird das Sulfuran **107** zu einem AADA-Baustein (**107**+H⁺) protoniert und der protonierte Pyridyl-Harnstoff (**81**+H⁺) zum DDAD-Baustein **81** deprotoniert. Aus der Protonenwanderung entsteht ein Wirt-Gast-Komplex **DDAD**•**AADA**. Für einen solchen Wirt-Gast-Komplex **81**•**92** wurde die Assoziationskonstante in dieser Arbeit auf $K_{\text{ass}} = 872 \text{ M}^{-1}$ bestimmt.

Substituenten, die direkt neben Bindedomänen liegen, destabilisieren die Wirt-Gast-Komplexe; beispielsweise beträgt die Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex aus dem Naphthyridin **11** und dem Dipyridyl-Harnstoff **25** $K_{\text{ass}} = 2 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$. Bei Verwendung des methylierten Dipyridyl-Harnstoffs **26** (die Methyl-Gruppen befinden sich direkt neben der Bindedomäne) kommt es zu sterischen Wechselwirkungen zwischen den Methyl-Gruppen des Dipyridyl-Harnstoffs **26** und den Butyl-Substituenten des Naphthyridins **11**. Die Assoziationskonstante für den Wirt-Gast-Komplex **11**•**26** ist um den Faktor 50 kleiner als für den Wirt-Gast-Komplex **11**•**25**. Zwischen den Methyl-Gruppen des Sulfurans **107** und den Substituenten des protonierten Pyridyl-Harnstoffs (**81**+H⁺) kommt es zu sterischen Wechselwirkungen. Diese destabilisieren den Wirt-Gast-Komplex **107**•(**81**+H⁺) und es resultiert eine geringere Assoziationskonstante.

Für weiterführende Untersuchungen wäre es von Interesse, die Basizitäten der entsprechenden Partner **81** und **107** zu bestimmen, um etwas über die mögliche Protonenwanderung zwischen den Partnern im Wirt-Gast-Komplex **107**•(**81**+H⁺) zu erfahren. Außerdem sollte bei der Synthese des AAAA-Bausteins darauf geachtet werden, dass sich keine Substituenten in unmittelbarer Nachbarschaft zur Bindedomäne befinden. Nicht zuletzt wäre eine bessere Präorganisation des DDDD-Bausteins durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen oder durch ein kovalentes Molekülgerüst wünschenswert.

6.4 Vergleich von ^1H -NMR-Titration und ITC

Die Assoziationskonstanten für die hier vorgestellten Wirt-Gast-Komplexe wurden sowohl durch ^1H -NMR-Titration als auch durch Isothermale Titrations-Kalorimetrie (ITC) bestimmt. Die Assoziationskonstanten für die Wirt-Gast-Komplexe, die mit ITC-Messungen bestimmt wurden, waren durchschnittlich um den Faktor 1.7 größer als die Assoziationskonstanten, die durch ^1H -NMR-Titration für die gleichen Wirt-Gast-Komplexe ermittelt wurden (siehe Kapitel 5.4.7). Die Ursache für dieses Phänomen ist vermutlich¹¹⁰, dass durch ^1H -NMR-Titration nur die „spezifische“ Bindung über Wasserstoffbrückenbindungen beobachtet wird und dabei eine Assoziation zwischen Wirt und Gast, die an anderer Stelle des Moleküls ohne Beteiligung der untersuchten Wasserstoffbrückenbindung erfolgen kann, nicht erfasst wird. Demgegenüber ist die ITC eine wesentlich unspezifischere Methode. Sie erfasst jede intermolekulare Wechselwirkung, die eine Wärmetönung besitzt und würde daher auch von NMR-Messungen ignorierte Komplexe registrieren. Vor diesem Hintergrund ist die Beobachtung größerer Assoziationskonstanten aus ITC-Messungen im Vergleich zu denen aus ^1H -NMR-Titrationsen verständlich und führt nicht zu einem Infragestellen der Ergebnisse. Durch die übereinstimmenden Messergebnisse wird das Assoziations-Modell gestützt, das den diskutierten Wirt-Gast-Komplexen zugrunde liegt.

Unter dem Aspekt der Vergleichbarkeit mit anderen Arbeiten beziehen sich die in dieser Arbeit diskutierten Assoziationskonstanten, wenn nicht anders angegeben, auf die Ergebnisse der ^1H -NMR-Titrationsen in deuteriertem Chloroform. Für die Wirt-Gast-Komplexe (**19**+ H^+)•**92** und **107**•(**81**+ H^+) mit den protonierten Bindedomänen konnten keine Wärmetönungen gemessen werden. Ob dies durch eine Enthalpie-Entropie-Kompensation begründet werden kann, bleibt offen.

EXPERIMENTELLER TEIL

7 Verwendete Geräte und Substanzen

7.1 Adsorbentien

Kieselgel, 0.040–0.063 mm, Fa. Macherey-Nagel

DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 F254, Fa. Merck-Schuchardt

7.2 Chemikalien

Acetophenon, z. Synthese, > 98 %, Fa. Merck-Schuchardt

Acetylaceton, purum, > 98 %, Fa. Fluka

Acetylchlorid, z. Synthese, > 98 %, Fa. Merck-Schuchardt

Ameisensäureethylester, > 98 %, Fa. Acros

2-Aminopyridin, z. Synthese, > 98 %, Fa. Merck-Schuchardt

Ammoniak, 33 %, Fa. Riedel-de Haën

Ammoniumsulfamat, purum, > 98 %, Fa. Fluka

Brom, z. Synthese, > 99 %, Fa. Merck-Schuchardt

Bromwasserstoffsäure, 33%ige Lösung in Eisessig, Fa. Fluka

1,1'-Carbonyldiimidazol, purum, > 97 %, Fa. Fluka

Chlorameisensäureethylester, purum, > 98 %, Fa. Fluka

Cyanoessigsäureethylester, purum, > 98 %, Fa. Fluka

2,6-Diaminopyridin, 98 %, Fa. Aldrich

2,6-Dimethylanilin, 99 %, Fa. Aldrich

4-(Dimethylamino)-pyridin (DMAP), z. Synthese, > 99 %, Fa. Merck-Schuchardt

Di-*tert*-butyldicarbonat, purum, > 98 %, Fa. Fluka

DL-Äpfelsäure, 99 %, Fa. Aldrich

Essigsäure, 100 %, Fa. Merck-Schuchardt

Essigsäureanhydrid, 99+ %, Fa. Acros

Gesättigte ethanolische Ammoniak-Lösung (*durch Einleiten von Ammoniak (g) in Ethanol*)

Guanidiniumcarbonat, 99 %, Fa. Acros

Guanidiniumhydrochlorid, 98 %, Fa. Acros

Kaliumcarbonat, technisch

Kaliumhydroxid, technisch

Kalium-*tert*-butanolat, 98+ %, Fa. Acros

Kohlenstoffdisulfid, purum, > 98 %, Fa. Fluka

Lithiumdiisopropylamid (2 M Lösung in Tetrahydrofuran/Heptan/Ethylbenzol), Fa. Fluka

Magnesiumsulfat, technisch

Malonsäurediethylester, z. Synthese, 98 %, Fa. Merck-Schuchardt

Methyliodid, z. Synthese, > 99 %, Fa. Merck-Schuchardt

Natrium, technisch

Natriumchlorid, technisch

Natriumhydrogencarbonat, technisch

Natriumiodid, technisch

Natriumnitrit, technisch

Natriumsulfat, technisch

Natriumthiosulfat, technisch

Natronlauge, technisch

n-Butylamin, 99.5 %, Fa. Acros

n-Butylisocyanat, > 98 %, Fa. Fluka

Nicotinsäureamid, 98 %, Fa. Acros

Oxalsäuredichlorid, 96 %, Fa. Fluka

Pentansäureanhydrid, 98 %, Fa. Acros

Pentansäurechlorid, 98 %, Fa. Fluka

Phosphorpentachlorid, z. Synthese, > 99 %, Fa. Merck-Schuchardt

Phosphorylchlorid, z. Synthese, > 99 %, Fa. Merck-Schuchardt

Piperidin, z. Synthese, 98 %, Fa. Merck-Schuchardt

Pivalinsäurechlorid, 98 %, Fa. Fluka

p-Toluolsulfonsäurechlorid, 98 %, Fa. Merck-Schuchardt

Salzsäure, z. Analyse, 32 %, Fa. Merck-Schuchardt

Schwefelsäure, z. Analyse, 95–97 %, Fa. Merck-Schuchardt

Sulfurylchlorid z. Synthese, > 98 %, Fa. Merck-Schuchardt

Thiophosgen, 97 %, Fa. Acros

Triethylenglycolmonoethylether, > 90 %, Fa. Fluka

Triphosgen, 99.5 %, Fa. Acros

7.3 Computerprogramme

Beilstein Crossfire, Fa. Beilstein Informationssystem GmbH, Frankfurt am Main.

ChemDraw Ultra 7.0, CambridgeSoft Corporation, Cambridge, USA.

MestRe-C 4.7.5.0, Departamento de Química Orgánica, Universidade de Santiago de Compostela.

Origin 6.0, Microcal Software Inc., Northampton, USA.

SciFinder Scholar 2004, Chemical Abstracts Service, ACS, USA.

VP-Viewer 2000, Microcal Software Inc., Northampton, USA.

Word 2002, Fa. Microsoft, Seattle, USA.

7.4 Geräte

Schmelzpunktbestimmungen

Electrothermal Melting Point Apparatus, Fa. Electrothermal Engineering Ltd. (bis 360 °C).

IR-Spektren

FT-IR-Spektrometer Paragon 1000, Fa. Perkin-Elmer, Überlingen.

NMR-Spektren

200- und 50.3-MHz-Spektren: NMR-Spektrometer AC 200, Fa. Bruker, Karlsruhe.

300- und 75.5-MHz-Spektren: NMR-Spektrometer ARX 300, Fa. Bruker, Karlsruhe.

500- und 125.8-MHz-Spektren: NMR-Spektrometer DRX 500, Fa. Bruker, Karlsruhe.

600- und 150.9-MHz-Spektren: NMR-Spektrometer AV 600, Fa. Bruker, Karlsruhe.

Die chemischen Verschiebungen δ sind in ppm angegeben.

Als interner Standard wurde bei Messungen in Deuteriochloroform Tetramethylsilan und bei [D₆]DMSO das CD₂H-Restsignal verwendet.

Die Zuordnung der NH-Signale wurde jeweils durch D₂O-Austausch abgesichert.

¹⁵N-NMR- Spektrum

50.7-MHz-Spektrum: NMR-Spektrometer DRX 500, Fa. Bruker, Karlsruhe.

Das Spektrum wurde in einer anschließenden Messung von Nitromethan auf das ¹⁵N-Signal der Nitrogruppe referenziert.

Zur weiteren Strukturaufklärung wurden neben den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren anhand der zweidimensionalen Messmethoden (COSY, NOESY, HSQC, HMBC) die Wasserstoffatome

eindeutig den jeweiligen Kohlenstoffatomen zugeordnet. Die Zuordnung von NH- und OH-Signalen wurde jeweils durch D₂O-Austausch abgesichert.

Massenspektren

Massenspektrometer MAT 8200, Fa. Finnigan, Bremen.

Massenspektrometer MAT 8230, Fa. Finnigan, Bremen.

ESI-Massenspektrometer Esquire-LC 76, Fa. Bruker-Daltonics, Karlsruhe.

Elementaranalysen

Euro-EA, Elemental Analyzer, Fa. EuroVector, Institut für Anorganische Chemie der Universität Kiel.

Kalorimetrie

VP-ITC-Mikrokalorimeter, Fa. MicroCal, Northampton.

7.5 Lösungsmittel

Lösungsmittel von technischer Qualität wurden generell vor Gebrauch durch Destillation gereinigt. Die Lösungsmittel wurden bei Bedarf wie folgt getrocknet:

Aceton wurde über Phosphorpentaoxid zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Dichlormethan wurde über Calciumhydrid zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Diethylether wurde vor Gebrauch generell von Kaliumhydroxid/Triphenylphosphin destilliert.

Dimethylformamid wurde wasserfrei von der Fa. Fluka bezogen.

Essigsäureethylester wurde über Calciumchlorid zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Ethanol wurde über Natrium zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Methanol wurde über Magnesium zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

n-Pentan wurde über Calciumhydrid zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Piperidin wurde über Calciumhydrid zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Pyridin wurde über Calciumhydrid zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Tetrahydrofuran wurde über Lithiumaluminiumhydrid/Triphenylphosphin bis zur Rotfärbung zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

Toluol wurde über Natrium/Benzophenon bis zur Blaufärbung zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

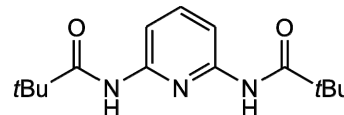
Triethylamin wurde über Calciumhydrid zum Rückfluss erhitzt und abdestilliert.

8 Synthesen

8.1 Das acylierte und unsymmetrische Naphthyridin (11) als DAAD-Baustein

8.1.1 2,6-Bis(pivaloylamino)-pyridin (4)

19.8 g (181 mmol) 2,6-Diaminopyridin (2) und 43.8 g (433 mmol, 60.2 mL) Triethylamin wurden in 200 mL wasserfreiem Dichlormethan suspendiert und unter Schutzgasatmosphäre auf 0 °C abgekühlt. In der Kälte wurde eine Lösung von 48.2 g (400 mmol, 49.2 mL) Pivalinsäurechlorid (3) in 60 mL wasserfreiem Dichlormethan tropfenweise dazu gegeben, und die Lösung wurde für 3 d bei Raumtemperatur gerührt. Nach Hydrolyse mit 35 mL Wasser wurden die Phasen getrennt, und die organische Phase wurde einmal mit 50 mL 5-proz. Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und der feste Rückstand wurde aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhielt einen grauen, amorphen Feststoff.



Ausbeute: 42.9 g (86 %), (Lit.⁸⁰: 94 %).

Schmelzbereich: 113.0 – 113.4 °C, (Lit.⁸⁰: 110 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3413, 3344 (N-H), 2967 (C-H), 1697 (C=O), 1585, 1534 cm⁻¹.

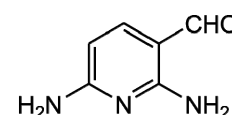
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (s, 18 H, -CH₃), 7.69 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.73 (br. s, 2 H, Py-2-NH, Py-6-NH), 7.93 (d, ³J = 8.0 Hz, 2 H, Py-3-H, Py-5-H).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 277 (100) [M]⁺, 220 (24) [M – C₄H₉]⁺, 193 (80) [M – C₅H₈O]⁺, 136 (22) [M – C₉H₁₇O]⁺, 109 (64) [M – C₁₀H₁₆O]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 278 (100) [M + H]⁺.

8.1.2 2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (7)

Eine Lösung von 12.0 g (43.3 mmol) 2,6-Bis(pivaloylamino)-pyridin (4) in 150 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran wurde unter Schutzgasatmosphäre auf 0 °C abgekühlt. In der Kälte wurde die Lösung tropfenweise mit 90 mL (144 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M Lösung in Hexan) versetzt. Die Mischung wurde für 15 h unter Schutzgasatmosphäre bei 4 °C verwahrt, wobei ein farbloser Niederschlag ausfiel. Unter Eiskühlung wurden 9.97 g (86.6 mmol) *N*-Formylmorpholin (5) in 45 mL wasser-



freiem Tetrahydrofuran dazu getropft. Nach 4 h Rühren und Erwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde diese mit 300 mL Wasser hydrolysiert und viermal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit 100 mL gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der braune, harzige Rückstand wurde unter Schutzgasatmosphäre für 4 h in 300 mL 2 M Kalilauge, die zuvor 1 h im Ultraschallbad entgast worden war, auf 110 °C erhitzt. Nach Abkühlung wurde die Mischung siebenmal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Umkristallisieren des Rückstandes aus Essigsäureethylester/Hexan ergab einen gelblich braunen Feststoff.

Ausbeute: 2.32 g (39 %), (Lit.⁸⁰: 71 %).

Schmelzbereich: 155.2 – 156.5 °C, (Lit.⁸⁰: 158.5 – 159.5 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3456, 3351, 3223, 3156 (N-H), 2750 (C-H), 1602 (C=O), 1542, 1498, 1428, 1411 cm⁻¹.

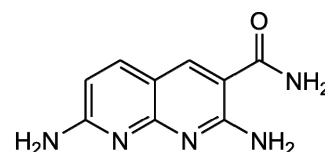
¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 5.82 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, Py-4-*H*), 6.80 (br. s, 2 H, Py-6-NH₂), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1 H, Py-5-*H*), 7.92 (br. s, 2 H, Py-2-NH₂), 9.31 (s, 1 H, Py-3-CHO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 137 (100) [M]⁺, 109 (52) [M – CO]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 138 (100) [M + H]⁺.

8.1.3 2,7-Diamino-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (9)

2.20 g (16.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin-3-carbaldehyd (7), 26.9 g (320 mmol) 2-Cyanacetamid (8) und 7 mL wasserfreies Piperidin wurden in 200 mL wasserfreiem Ethanol gelöst und unter Schutzgasatmosphäre für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt und der Rückstand in 300 mL Wasser/Dichlormethan (1:1) aufgenommen. Der Feststoff zwischen den Phasen wurde abfiltriert und dreimal mit je 40 mL Wasser und einmal mit 40 mL Dichlormethan gewaschen. Man erhielt einen gelben, amorphen Feststoff.



Ausbeute: 2.21 g (68 %), (Lit.⁴³: 69 %).

Schmelzbereich: 205.0 – 206.5 °C, (Lit.⁴³: 203 – 206 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3398, 3348, 3196, 3076 (N-H), 1651 (C=O), 1615, 1494, 1544 cm⁻¹.

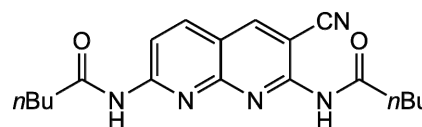
¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 6.44 (d, 3J = 8.4 Hz, 1 H, Naph-5-*H*), 6.70 (br. s, 2 H, Naph-7-NH₂), 7.32 (br. s, 2 H, Naph-2-NH₂), 7.59 (d, 3J = 8.4 Hz, 1 H, Naph-6-*H*), 7.95 (br. s, 2 H, Naph-3-CONH₂), 8.21 (s, 1 H, Naph-4-*H*).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 203 (100) [M]⁺, 160 (48) [M – CHNO]⁺, 159 (41) [M – CH₂NO]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 204 (100) [M + H]⁺.

8.1.4 3-Cyano-2,7-bis(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (11)

2.94 g (14.5 mmol) 2,7-Diamino-1,8-naphthyridin-3-carbonsäureamid (**9**) wurden unter Schutzgasatmosphäre in 60 mL wasserfreiem Pyridin suspendiert. Dann wurden



4.37 g (43.2 mmol, 5.99 mL) Triethylamin dazu gegeben und anschließend noch tropfenweise 7.00 g (58.0 mmol, 7.06 mL) Pentansäurechlorid (**10**) langsam zugetropft. Die Suspension wurde für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und der Rückstand wurde in 400 mL Dichlormethan/Wasser (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase noch zehnmal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde zweimal mit Dichlormethan/Ethanol (9:1) an Kieselgel chromatographiert (R_f = 0.75). Das Produkt wurde aus Toluol umkristallisiert, und man erhielt einen gelben, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 2.57 g (52 %), (Lit.⁴³: 62 %).

Schmelzbereich: 213.5 – 214.5 °C, (Lit.⁴³: 211 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3263 (N-H), 2958, 2872 (C-H), 2229 (C≡N), 1686 (C=O), 1606, 1570, 1495, 1533 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.92 (t, 3J = 7.7 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 0.95 (t, 3J = 7.3 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.41 (sext, 3J = 7.3 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.42 (sext, 3J = 7.7 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.74 (quint, 3J = 7.7 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.75 (quint, 3J = 7.3 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 2.52 (t, 3J = 7.7, 2 H, -COCH₂-), 2.64 (t, 3J = 7.3 Hz, 2 H, -COCH₂-), 8.17 (d, 3J = 8.8 Hz, 1 H, Naph-5-*H*), 8.49 (s, 1 H, Naph-4-*H*), 8.62 (d, 3J = 8.8 Hz, 1 H, Naph-6-*H*), 8.81 (br. s, 1 H, Naph-2-NHCO-), 8.86 (br. s, 1 H, Naph-7-NHCO-).

MS (ESI, MeOH): m/z (%) = 729 (100) [2M + Na]⁺, 376 (53) [M + Na]⁺, 354 (15) [M + H]⁺.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 353 (6) $[M]^+$, 324 (23) $[M - C_2H_5]^+$, 296 (3) $[M - C_4H_9]^+$, 185 (100) $[M - C_{10}H_{16}O_2]^+$.

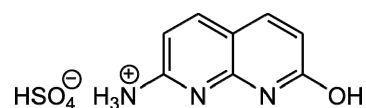
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 354 (100) $[M + H]^+$.

MS (ESI, MeOH): m/z (%) = 729 (100) $[M_2 + Na]^+$, 376 (53) $[M + Na]^+$, 354 (15) $[M + H]^+$.

8.2 Das acylierte und symmetrische Naphthyridin (19) als DAAD-Baustein

8.2.1 2-Amino-7-hydroxy-1,8-naphthyridin-hydrogensulfat (13)

50 mL konzentrierte Schwefelsäure wurden auf 0 °C abgekühlt. In der Kälte wurden vorsichtig 10.9 g (100 mmol) 2,6-Diaminopyridin (2) und 13.4 g (100 mmol) DL-Äpfelsäure (12)



zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann für 1.5 h auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung in 100 mL Natriumchlorid-Lösung gegeben und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Produkt wurde abfiltriert und getrocknet. Man erhielt einen braunen Feststoff.

Ausbeute: 22.7 g (88 %), (Lit.⁸³: 85 %).

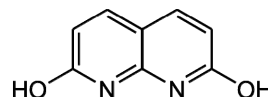
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3285, 3165, 3037 (N-H, O-H), 1664 (C=O), 1618, 1491, 1404, 1329, 1232, 1090, 839 cm^{-1} .

¹H-NMR (200 MHz, [D₆]DMSO): δ = 6.70 (d, 3J = 9.0 Hz, 9 H, Naph-6-*H*), 6.80 (d, 3J = 9.0 Hz, 9 H, Naph-3-*H*), 8.09 (d, 3J = 9.0 Hz, 9 H, Naph-5-*H*), 8.16 (d, 3J = 9.0 Hz, 9 H, Naph-4-*H*).

Die Protonen der NH- und OH-Gruppen konnten nicht beobachtet werden.

8.2.2 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (14)

12.9 g (50.0 mmol) 2-Amino-7-hydroxy-1,8-naphthyridin-hydrogensulfat (13) wurden in 120 mL konzentrierter Schwefelsäure gelöst und



auf 0 °C abgekühlt. In der Kälte wurden dann vorsichtig 6.90 g (100 mmol) Natriumnitrit zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann 15 min bei 0 °C und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf 500 mL Eiswasser gegeben und mit Natrium-

hydroxid neutralisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, mit warmem Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt einen braunen, amorphen Feststoff.

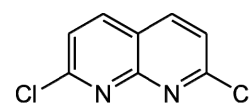
Ausbeute: 6.57 g (82 %), (Lit.⁸⁴: 87 %).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 6.14 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 2 H, Naph-3-*H*, Naph-6-*H*), 7.68 (d, ³*J* = 9.0 Hz, 2 H, Naph-4-*H*, Naph-5-*H*).

Die Protonen der OH-Gruppen konnten nicht beobachtet werden.

8.2.3 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (15)

4.87 g (30.0 mmol) 2,7-Dihydroxy-1,8-naphthyridin (**14**) und 12.2 g (60.0 mmol) Phosphorpentachlorid wurden in 25 mL Phosphorylchlorid suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde für 3 h auf 105 °C erhitzt.



Das überschüssige Phosphorylchlorid wurde i. Vak. entfernt und der Rückstand wurde auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit 50 mL Eiswasser hydrolysiert. Nach dem Basifizieren mit Natriumcarbonat wurde das Rohprodukt abfiltriert. Der Rückstand wurde für 5 h kontinuierlich mit Dichlormethan extrahiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde ein gelber, amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 4.78 g (80 %), (Lit.⁸⁴: 81 %).

Schmelzbereich: > 260 °C, (Lit.⁸⁴: 258 °C, Sublimation).

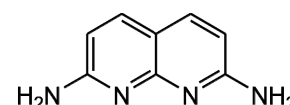
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3045 (C-H), 1592, 1540, 1474, 1308, 1142, 1124 (Ar-Cl), 923, 851, 794, 782, 659 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.54 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2 H, Naph-3-*H*, Naph-6-*H*), 8.16 (d, ³*J* = 8.6 Hz, 2 H, Naph-4-*H*, Naph-5-*H*).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): δ = 120.2 (s, Naph-4a-*C*), 124.1 (d, Naph-3-*C*, Naph-6-*C*), 139.0 (d, Naph-4-*C*, Naph-5-*C*), 154.7 (s, Naph-8a-*C*), 155.1 (s, Naph-2-*C*, Ar-7-*C*).

8.2.4 2,7-Diamino-1,8-naphthyridin (17)

1.50 g (7.50 mmol) 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**15**) wurden mit 150 mL gesättigter, ethanolischer Ammoniak-Lösung für 24 h bei einer Temperatur von 150 °C und einem Druck von 153 bar (100 bar Stickstoff und 53 bar Eigendruck) im Autoklaven zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und man erhielt einen gelben, amorphen Feststoff. Das Rohprodukt



war eine Mischung aus 2-Chlor-7-ethoxy-1,8-naphthyridin (**16**), dem gewünschten Naphthyridin **17** und Ammoniumchlorid. Aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum geht hervor, dass das gewünscht Produkt nur zu 20 % erhalten wurde.

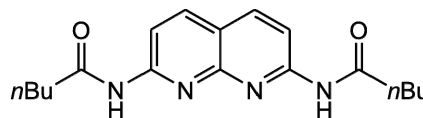
Ausbeute: 1.60 g (Rohprodukt).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 6.64 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H, Naph-3-*H*, Naph-6-*H*), 7.95 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H, Naph-4-*H*, Ar-5-*H*), 9.12 (br. s, 4 H, Naph-2- NH_2 , Naph-6- NH_2).

MS (ESI, DMSO): m/z (%) = 180 (100) $[\text{16} + \text{H}]^+$, 161 (40) $[\text{17} + \text{H}]^+$.

8.2.5 2,7-Bis(pentanoylamino)-1,8-naphthyridin (**19**)

0.20 g (1.3 mmol) (1.0 g des Rohproduktes) 2,7-Diamino-1,8-naphthyridin (**17**) wurden mit 14 g (75 mmol, 15 mL) Pentansäureanhydrid (**18**) und 2.5 g (25 mmol, 3.4 mL)



Triethylamin für 18 h auf 100 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung i. Vak. bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 40 mL Dichlormethan/Wasser (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase zweimal mit je 10 mL Wasser gewaschen, zweimal mit je 10 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und erneut mit 10 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (1:1) an Kieselgel chromatographiert (R_f = 0.17). Man erhielt einen gelben, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 0.20 g (47 %), (Lit.⁴⁷: 45 %).

Schmelzbereich: 200.0 – 201.0 °C, (Lit.⁴⁷: 216.0 – 217.0 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3430 (N-H), 2957 (C-H), 1685 (C=O), 1610, 1502, 1389, 1313, 1286, 1182, 1138 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, 3J = 7.3 Hz, 6 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.35 (sext, 3J = 7.3 Hz, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.68 (quint, 3J = 7.3 Hz, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.45 (t, 3J = 7.3 Hz, 4 H, $-\text{COCH}_2-$), 8.10 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H, Naph-4-*H*, Naph-5-*H*), 8.47 (d, 3J = 8.8 Hz, 2 H, Naph-3-*H*, Naph-6-*H*), 8.26 (br. s, 2 H, $-\text{NHCO}-$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 13.7 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 22.2 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.2 (t, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$), 47.5 (t, $-\text{NHCOCH}_2\text{CH}_2-$), 113.7 (d, Naph-3-*C*, Naph-6-*C*), 118.1 (s,

Naph-8a-C), 139.0 (d, Naph-4-C, Naph-5-C), 153.5 (s, Naph-4a-C), 154.2 (s, Naph-2-C, Naph-7-C), 172.8 (s, Naph-2-NHCO, Naph-6-NHCO).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 328 (11) $[M]^+$, 299 (38) $[M - C_2H_5]^+$, 244 (25) $[M - C_5H_8O]^+$, 215 (14) $[M - C_6H_{13}NO]^+$, 201 (100) $[M - C_{10}H_{16}O_2]^+$.

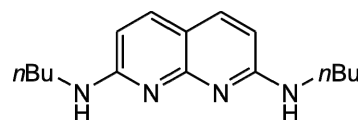
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 329 (100) $[M + H]^+$.

8.3 Das alkylierte und symmetrische 2,7-Dibutylamino-1,8-naphthyridin (21) als DAAD-Baustein

4.00 g (20.0 mmol) 2,7-Dichlor-1,8-naphthyridin (**15**) wurden

in 65 mL *n*-Butylamin (**20**) suspendiert und für 18 h auf 78 °C

erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. wurde



der Rückstand in 50 mL Dichlormethan/Wasser (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Essigsäureethylester an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.13$). Man erhielt einen gelben, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 3.71 g (68 %).

Schmelzbereich: 87 – 88 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3355, 3226 (N-H), 2952, 2926, 2869 (C-H), 1604, 1578, 1536, 1458, 1368, 1342, 1142, 966, 797, 728 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 6 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.42 (sext, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.60 (quint, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 3.44 (dt, $^3J = 5.7$ Hz, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H, $-\text{NHCH}_2-$), 4.84 (br. t, $^3J = 5.7$ Hz, 2 H, $-\text{NHCH}_2-$), 6.33 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H, Naph-3-*H*, Naph-6-*H*), 7.55 (d, $^3J = 8.6$ Hz, 2 H, Naph-4-*H*, Naph-5-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 13.8 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.8 (t, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$), 41.5 (t, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$), 105.3 (d, Naph-3-C, Naph-6-C), 110.5 (s, Naph-8a-C), 137.1 (d, Naph-4-C, Naph-5-C), 157.2 (s, Naph-4a-C), 159.6 (s, Naph-2-C, Naph-7-C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 272 (43) $[M]^+$, 243 (100) $[M - C_2H_5]^+$, 229 (66) $[M - C_3H_7]^+$, 216 (61) $[M - C_4H_8]^+$, 201 (26) $[M - C_5H_{11}]^+$, 173 (54) $[M - C_7H_{15}]^+$, 144 (49) $[M - C_8H_{18}N]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 273 (100) $[M + H]^+$.

MS (ESI, $CHCl_3$): m/z (%) = 545 (15) $[M_2 + H]^+$, 273 (100) $[M + H]^+$.

Elementaranalyse: $C_{16}H_{24}N_4$ (272.39)

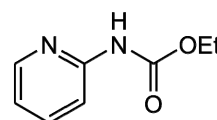
ber. C 70.55, H 8.88, N 20.57,

gef. C 70.35, H 8.97, N 20.66.

8.4 Symmetrischer Dipyridyl-Harnstoff (25) als ADDA-Baustein

8.4.1 2-(Ethoxycarbonylamino)-pyridin (24)

9.41 g (100 mmol) 2-Aminopyridin (**22**) wurden in 50 ml wasserfreiem Pyridin unter Schutzgasatmosphäre auf 0 °C abgekühlt. In der Kälte wurde die Lösung tropfenweise mit 14.1 g (130 mmol, 12.4 mL) Chlorameisen-



säureethylester (**23**) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei 4 °C belassen. Nach Hydrolyse mit 50 ml Eiswasser wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert, und man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 11.5 g (69 %), (Lit.⁴³: 67 %).

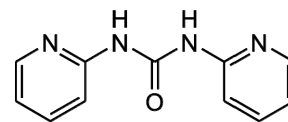
Schmelzbereich: 102.0 – 103.0 °C, (Lit.⁴³: 102.0 – 103.5 °C).

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.39 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H, $-COOCH_2CH_3$), 4.28 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H, $-COOCH_2CH_3$), 6.98 (ddd, 3J = 7.3 Hz, 3J = 5.0 Hz, 4J = 0.9 Hz, 1 H, Py-5-H), 7.70 (ddd, 3J = 7.3 Hz, 3J = 8.5 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1 H, Py-4-H), 8.05 (dt, 3J = 8.5 Hz, 4J = 0.9 Hz, 5J = 0.9 Hz, 1 H, Py-3-H), 8.36 (ddd, 3J = 5.0 Hz, 4J = 1.9 Hz, 5J = 0.9 Hz, 1 H, Py-6-H), 9.82 (br. s, 1 H, Py-2-NH).

^{13}C -NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.6 (q, $-COOCH_2CH_3$), 61.2 (t, $-COOCH_2CH_3$), 112.5 (d, Py-5-C), 118.4 (d, Py-3-C), 138.5 (d, Py-4-C), 147.5 (d, Py-6-C), 152.5 (s, Py-2-C), 153.7 (s, $-COOCH_2CH_3$).

8.4.2 *N,N'*-Dipyrid-2-yl-harnstoff (25)

3.32 g (20.0 mmol) 2-(Ethoxycarbonylamino)pyridin (**24**) und 3.26 g (30 mmol) 2-Aminopyridin (**22**) wurden unter Schutzgasatmosphäre in 50 ml wasserfreiem Pyridin gelöst und für 6 d zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und der Rückstand wurde in 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde fünfmal mit je 25 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde erst aus Ethanol/Cyclohexan (1:2) und dann aus Toluol umkristallisiert.



Ausbeute: 1.50 g (35 %), (Lit.⁴³: 33 %).

Schmelzbereich: 169 – 170 °C, (Lit.⁴³: 175 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3220, 3136, 3064, (N-H), 2998 (C-H), 1700 (C=O), 1574, 1478, 1434, 1310, 1230, 984, 772 cm^{-1} .

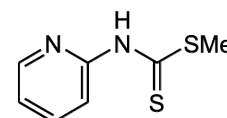
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.99 (dd, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 5.1 Hz, 1 H, Py-5-*H*, Py'-5-*H*), 7.69 (ddd, ³*J* = 8.0 Hz, ³*J* = 7.3 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H, Py-4-*H*, Py'-4-*H*), 8.37 (dd, ³*J* = 5.1 Hz, ⁴*J* = 1.9 Hz, 1 H, Py-6-*H*, Py'-6-*H*).

Die Py-3-*H* Protonen der Pyridin-Substituenten und die Protonen der NH-Gruppen sind aufgrund der Rotation um die C-N-Harnstoff-Bindung stark verbreitert und daher nicht zu beobachten.

8.5 Symmetrischer Dipyridyl-Thioharnstoff (29) als ADDA-Baustein

8.5.1 2-(Methylthiothiocarbonylamino)-pyridin (28)

18.8 g (200 mmol) 2-Aminopyridin (**22**), 14.5 g (190 mmol) Kohlenstoffdisulfid und 21.3 g (210 mmol) Triethylamin wurden für 2 h auf 95 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 100 mL Diethylether zugegeben, und es fiel ein Feststoff aus. Nach dem Abfiltrieren wurde der Feststoff mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Man erhielt 27.1 g (100 mmol) eines gelben amorphen Feststoffes. Der Feststoff wurde in Dichlormethan gelöst und auf 0 °C abgekühlt. In der Kälte wurde die Lösung mit 14.2 g (100 mmol) Methyljodid versetzt und für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 50 mL Wasser versetzt. Nach Trennung der Phasen wurde die



wässrige Phase dreimal mit je 10 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Man erhielt als Rohprodukt ein braunes Öl. Dieses wurde mit Dichlormethan an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.27$). Man erhielt einen gelben kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 11.3 g (32 %), (Lit.⁸⁶: 86 %).

Schmelzbereich: 89.5 – 90.0 °C, (Lit.⁸⁶: 90 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 2827$ (C-H), 1579, 1543, 1461, 1436, 1336, 1297, 992, 740, 604 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.68$ (s, 3 H, -SCH₃), 7.13 (ddd, ³ $J = 7.4$ Hz, ³ $J = 4.9$ Hz, ⁴ $J = 1.0$ Hz, 1 H, Py-4-*H*), 7.76 (ddd, ³ $J = 8.4$ Hz, ³ $J = 7.4$ Hz, ⁴ $J = 1.9$ Hz, 1 H, Py-5-*H*), 8.44 (ddd, ³ $J = 4.9$ Hz, ⁴ $J = 1.9$ Hz, ⁵ $J = 1.0$ Hz, 1 H, Py-3-*H*), 8.55 (br. d, ³ $J = 8.4$ Hz, 1 H, Py-6-*H*).

Das Proton der NH-Gruppe konnte nicht beobachtet werden.

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): $\delta = 18.8$ (q, -SCH₃), 115.6 (d, Py-6-*C*), 120.5 (d, Py-4-*C*), 138.4 (d, Py-5-*C*), 147.6 (d, Py-3-*C*), 152.2 (s, Py-2-*C*), 198.7 (s, -C=S).

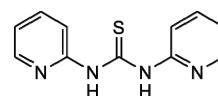
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 184 (30) [M]⁺, 136 (30) [M – CH₄S]⁺, 78 (100) [M – C₂H₄NS₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 185 (4) [M + H]⁺, 137 (40) [M – CH₃S]⁺.

GC (Optima, 1/30 m, TP: 70₅ $\xrightarrow{10}$ 250₂₀): $t_{\text{ret}} = 8.5$ min, Reinheit: 100 %.

8.5.2 *N,N'*-Dipyrid-2-yl-thioharnstoff (29)

1.84 g (10.0 mmol) 2-(Methylthio-thiocarbonyl-amino)-pyridin (**28**) und 941 mg (10.0 mmol) 2-Aminopyridin (**22**) wurden in 25 mL Toluol suspendiert und für 8 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel entfernt. Der braune Rückstand wurde an Kieselgel mit Dichlormethan/Ethanol (19:1) chromatographiert ($R_f = 0.26$). Man erhielt einen farblosen kristallinen Feststoff.



Ausbeute: 2.06 g (90 %).

Schmelzbereich: 148.0 – 148.5 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3448$ (N-H), 3240 (C-H), 1598 (C=S), 1560, 1534, 1475, 1426, 1351, 1320, 1190, 1145, 772 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 6.85 (br. s, 1 H, N-H^*), 7.07 (br. s, 2 H, Py-5-*H*), 7.73 (br. s, 2 H, Py-4-*H*), 8.40 (br. s, 2 H, Py-6-*H*), 8.80 (br. s, 1 H, Py-3-*H*), 9.17 (br. s, 1 H, Py-3-*H*), 14.30 (br. s, 1 H, N-H^{**}).

N-H-Gruppe, die an der intermolekularen Wasserstoffbrückenbindung beteiligt sind

* = *E*-Konformer und ** = *Z*-Konformer.⁸⁷

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 112.5 (br. d, Py-3-*C*), 119.5 (br. d, Py-5-*C*), 138.2 (br. d, Py-4-*C*), 147.0 (br. d, Py-6-*C*), 152.6 (s, Py-2-*C*), 177.4 (s, $-\text{C}=\text{S}$).

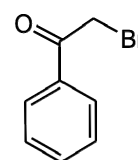
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 230 (45) $[\text{M}]^+$, 197 (22) $[\text{M} - \text{HS}]^+$, 136 (66) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2]^+$, 94 (98) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{N}_2\text{S}]^+$, 78 (100) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_6\text{N}_3\text{S}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 231 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 197 (12) $[\text{M} - \text{HS}]^+$, 137 (29) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2]^+$, 95 (34) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_2\text{S}]^+$.

8.6 Symmetrischer Diimidazolyl-Harnstoff (43) als ADDA-Baustein

8.6.1 2-Brom-1-phenylethanon (36)

60.1 g (500 mmol) Acetophenon (**35**) wurden in 100 mL konzentrierter Essigsäure gelöst und mit 1 mL Bromwasserstoffsäure (33proz. Lösung in konzentrierter Essigsäure) versetzt. Dann wurden 79.9 g (500 mmol) Brom dazu getropft, wobei die Reaktionstemperatur bei 20 °C gehalten wurde. Nach beendeter Reaktion wurde die Mischung auf 0 °C gekühlt und auf Eiswasser gegossen. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit verdünntem Ethanol gewaschen. Der Feststoff wurde aus wenig Ethanol umkristallisiert, und man erhielt farblose, nadelförmige Kristalle.



Ausbeute: 50.4 g (51 %), (Lit.⁸⁹: 60 %).

Schmelzbereich: 49.7 – 50.6 °C, (Lit.⁸⁹: 51 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3366 (O-H), 3001, 2950 (C-H), 1695 (C=O), 1594, 1448, 1389, 1281, 1198, 992, 880, 745, 686, 623 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 4.46 (s, 2 H, CH_2), 7.50 (t, 3J = 7.7 Hz, 2 H, Ar-3-*H*, Ar-5-*H*), 7.62 (t, 3J = 7.7 Hz, 1 H, Ar-4-*H*), 7.99 (d, 3J = 7.7 Hz, 2 H, Ar-2-*H*, Ar-6-*H*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 30.9 (d, $-\text{CH}_2\text{Br}$), 128.9 (d, Ar-2-*C*, Ar-6-*C*), 129.0 (d, Ar-3-*C*, Ar-5-*C*), 133.9 (s, Ar-4-*C*), 134.0 (s, Ar-1-*C*), 191.3 (s, $-\text{C}=\text{O}$).

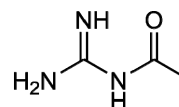
MS (EI, 70 eV): Zersetzung.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 201 (95) $[M(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$, 199 (100) $[M(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$, 105 (41) $[M - \text{CH}_2\text{Br}]^+$.

8.6.2 *N*-Acetylguanidin (38)

In 400 mL wasserfreiem Ethanol wurden 17.3 g (756 mmol) Natrium gelöst.

Zu dieser Lösung wurden 71.7 g (751 mmol) Guanidiniumhydrochlorid (37·HCl) gegeben. Nach 10 min Rühren wurde das entstandene Natrium-



chlorid abfiltriert, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Man erhielt 44.0 g eines farblosen Öls. Dieses wurde in 100 mL wasserfreiem Ethanol gelöst und mit 66.1 g (750 mmol) wasserfreiem Essigsäureethylester versetzt. Die Mischung wurde 1 h gerührt und für 15 h bei 4 °C verwahrt. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit 100 mL Essigsäureethylester und 200 mL Ethanol gewaschen. Man erhielt einen farblosen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 59.1 g (78 %), (Lit.⁹⁰: 89 %).

Schmelzbereich: 185.4 – 186.3 °C, (Lit.⁹⁰: 188 – 190 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3438, 3285 (N-H), 1685, 1610 (C=O), 1600, 1523, 1382, 1330, 975, 483 cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.81 (s, 3 H, -COCH₃).

Die N-H-Signale der Verbindung sind sehr breit, und deren chemische Verschiebung ist stark konzentrationsabhängig, so dass keine Zuordnung getroffen werden konnte.

¹³C-NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ = 27.7 (q, -NCHOCH₃), 162.2 (s, H₂N(NH)CNH), 182.2 (s, -NHCOCH₃).

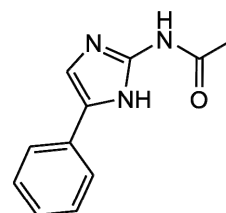
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 101 (26) $[M]^+$, 86 (100) $[M - \text{CH}_3]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 102 (100) $[M + \text{H}]^+$, 86 (10) $[M - \text{NH}_2]^+$.

8.6.3 2-(Acetylamino)-4-phenyl-3*H*-imidazol (39)

19.9 g (100 mmol) 2-Brom-1-phenylethanon (36) und 30.3 g (300 mmol)

N-Acetylguanidin (38) wurden in 333 mL Dimethylformamid gelöst und für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand in 300 mL Wasser suspendiert. Der Rückstand ließ sich nur schwer suspendieren, da er ziemlich hartnäckig an der Gefäßwand



klebte. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Das Rohprodukt wurde in Methanol suspendiert und zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Man erhielt einen farblosen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 10.6 g (53 %), (Lit.⁸⁸: 58 %).

Schmelzbereich: 228.7 – 230.0 °C, (Lit.⁸⁸: 230 – 231 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3370 (N-H), 2790 (C-H), 1687 (C=O), 1624, 1598, 1530, 1276, 1166, 1041, 953, 816, 763, 696 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 2.05 (s, 3 H, -COCH₃), 7.14 (t, ³J = 7.2 Hz, 1 H, Ar-4-H), 7.24 (s, 1 H, Im-5-H), 7.31 (t, ³J = 7.2 Hz, 2 H, Ar-3-H, Ar-5-H), 7.69 (d, ³J = 7.2 Hz, 2 H, Ar-2-H, Ar-6-H), 11.24 (br. s, 1 H, -NHCO), 11.62 (br. s, 1 H, Im-2-NH).

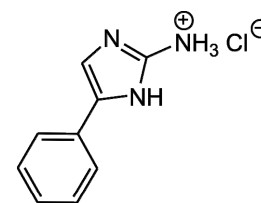
¹³C-NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ = 22.8 (q, CH₃), 109.1 (d, Im-5-C), 123.9 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 125.8 (d, Ar-4-C), 128.4 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 134.6 (s, Ar-1-C), 136.0 (s, Im-4-C), 141.2 (s, Im-2-C), 168.4 (s, -COCH₃).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 201 (38) [M]⁺, 159 (100) [M – COCH₂]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 202 (100) [M + H]⁺.

8.6.4 2-Amino-4-phenyl-3H-imidazol-hydrochlorid (33·HCl)

10.1 g (50.2 mmol) 2-(Acetylamino)-4-phenyl-3H-imidazol (**39**) wurden in 150 mL 2 M Salzsäure suspendiert und für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde nach dem Abkühlen für 15 h bei 4 °C verwahrt, wobei ein Feststoff ausfiel. Nach Filtrieren wurde ein farb-
loser, kristalliner Feststoff erhalten.



Ausbeute: 8.71 g (89 %).

Schmelzbereich: 95.0 – 96.5 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3451, 3158 (N-H), 1681, 1492, 1448 cm⁻¹.

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 7.31 (t, ³J = 7.3 Hz, 1 H, Ar-4-H), 7.40 (s, 1 H, Im-5-H), 7.42 (t, ³J = 7.3 Hz, 2 H, Ar-3-H, Ar-5-H), 7.48 (br. s, 2 H, NH), 7.68 (d, ³J = 7.3 Hz, 2 H, Ar-2-H, Ar-6-H), 12.30 (br. s, 1 H, NH), 13.17 (br. s, 1 H, NH).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ = 109.3 (d, Im-5-C), 124.3 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 126.2 (d, Ar-4-C), 127.8 (s, Ar-1-C), 127.9 (s, Im-4-C), 128.9 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 147.8 (s, Im-2-C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 159 (100) $[\text{M} - \text{HCl}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 160 (100) $[\text{M} + \text{H} - \text{HCl}]^+$.

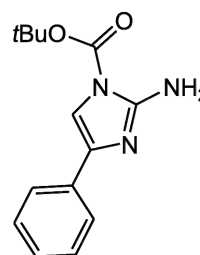
HRMS:

$\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3$	ber. 159.07965, gef. 159.08053 (5.5 ppm).
$\text{C}_8^{13}\text{CH}_9\text{N}_3$	ber. 160.08301, gef. 160.08317 (1.0 ppm).

Elementaranalyse: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ (195.65) ber. C 55.25, H 5.15, N 21.48,
 $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ClN}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ber. C 50.59, H 5.66, N 19.67,
 gef. C 50.51, H 5.70, N 19.59.

8.6.5 2-Amino-3-*tert*-butoxycarbonyl-5-phenyl-imidazol (41)

1.95 g (10.0 mmol) 2-Amino-4-phenyl-3*H*-imidazol-hydrochlorid (**33**) wurden in 20 mL wasserfreiem Triethylamin suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. In der Kälte wurden 2.18 g (10.0 mmol) Di-*tert*-butyldicarbonat (**40**) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 50 mL Dichlormethan/Wasser (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff.



Ausbeute: 1.95 g (75 %).

Schmelzbereich: 160.5 – 161.5 °C (CO_2 -Entwicklung).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3415 (N-H), 3088 (C-H), 1736 (C=O), 1638, 1449, 1372, 1357 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.59 (s, 9 H, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$), 6.80 (br. s, 1 H, Im-2- NH_2), 7.09 (s, 1 H, Im-5-*H*), 7.25 (t, 3J = 7.4 Hz, 1 H, Ar-4-*H*), 7.34 (t, 3J = 7.4 Hz, 2 H, Ar-3-*H*, Ar-5-*H*), 7.68 (d, 3J = 7.4 Hz, 2 H, Ar-2-*H*, Ar-6-*H*).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 28.0 (q, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 85.1 (s, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 106.1 (d, Im-5-C), 125.0 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 127.2 (d, Ar-4-C), 128.5 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 133.2 (s, Ar-1-C), 137.7 (s, Im-4-C), 149.4 (s, Im-2-C), 150.7 (s, $-\text{COC}(\text{CH}_3)_3$).

^{15}N -NMR (50.7 MHz, CDCl_3): $\delta = -320.4$ (t, $J_{\text{NH}} = 88.0$ Hz, Im-2- CNH_2), -217.5 (s, Im-3- N), -173.7 (s, Im-1- N).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 259 (7) $[\text{M}]^+$, 203 (24) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_8]^+$, 159 (100) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2]^+$.

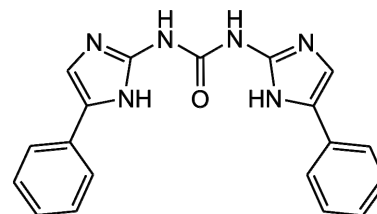
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 260 (83) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 204 (100) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_6]^+$.

HRMS (ESI): $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}^+$ ber. 260.1399, gef. 260.1409 (3.8 ppm).
 $\text{C}_{13}^{13}\text{CH}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}^+$ ber. 261.1433, gef. 261.1418 (-5.7 ppm).

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ (259.30) ber. C 64.85, H 6.61, N 16.21,
 $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$ ber. C 63.95, H 6.67, N 15.99,
 gef. C 64.15, H 6.67, N 16.18.

8.6.6 *N,N'*-Bis(5-phenyl-3*H*-imidazol-2-yl)-harnstoff (43)

3.11 g (12.0 mmol) 2-Amino-3-*tert*-butoxycarbonyl-4-phenyl-imidazol (**41**) und 1.47 g (12.0 mmol) 4-Dimethylaminopyridin (**50**) wurden in 25 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Die Mischung wurde tropfenweise mit einer Lösung von 594 mg (2.00 mmol) Triphosgen (**42**) in



10 mL wasserfreiem Dichlormethan versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, und der Rückstand wurde in 50 mL Dichlormethan/Wasser (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die organische Phase für 30 min mit 25 mL 2 N Salzsäure gerührt und anschließend mit Natriumcarbonat basifiziert. Nach Trennung der Phasen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und es wurde ein farbloser amorpher Feststoff erhalten.

Ausbeute: 1.20 g (70 %).

Schmelzbereich: > 260 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3322$ (N-H), 2852, 1648 (C=O), 1603, 1451, 1433, 1320, 822, 753, 688 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 7.19$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, Ar-4-*H*, Ar'-4-*H*), 7.31 (s, 2 H, Im-5-*H*, Im'-5-*H*), 7.36 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 4 H, Ar-3-*H*, Ar-5-*H*, Ar'-3-*H*, Ar'-5-*H*), 7.74 (d, $^3J = 7.4$ Hz, 4 H, Ar-2-*H*, Ar-6-*H*, Ar'-2-*H*, Ar'-6-*H*), 10.49 (br. s, 1 H, -NH), 11.42 (br. s, 1 H, -NH).

^{13}C -NMR (125.8 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$): $\delta = 124.0$ (d, Ar-2-*C*, Ar'-2-*C*, Ar-6-*C*, Ar'-6-*C*), 126.1 (d, Ar-4-*C*, Ar'-4-*C*), 128.5 (d, Ar-3-*C*, Ar'-3-*C*, Ar-5-*C*, Ar'-5-*C*).

Die Signale Ar-1-C, Ar'-1-C, Im-5-C, Im'-5-C, Im-6-C, Im'-6-C, Im-1-C, Im'-1-C und -C=O sind aufgrund der Rotation um die C-N-Harnstoffbindung stark verbreitert und daher nicht zu beobachten.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 344 (4) $[M]^+$, 185 (81) $[M - C_9H_9N_3]^+$, 159 (100) $[M - C_{10}H_8N_3O]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 186 (81) $[M - C_9H_8N_3]^+$, 160 (100) $[M - C_{10}H_7N_3O]^+$.

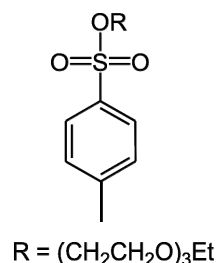
HRMS (ESI): $C_{19}H_{16}N_6O + H^+$ ber. 345.1464, gef. 345.1462 (−0.6 ppm).
 $C_{18}^{13}CH_{16}N_6O + H^+$ ber. 346.1497, gef. 346.1493 (−1.2 ppm).

Elementaranalyse: $C_{19}H_{16}N_6O$ (344.37) ber. C 66.27, H 4.68, N 24.40,
 $C_{19}H_{16}N_6O \cdot 0.5 H_2O$ ber. C 64.57, H 4.85, N 23.79,
 gef. C 64.79, H 4.73, N 23.57.

8.7 Symmetrischer und gut löslicher Diimidazolyl-Harnstoff (55) als ADDA-Baustein

8.7.1 4-Methyl-1-benzolsulfonsäure-(3,6,9-trioxaundecyl)-ester (47)

19.1 g (100 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (46) wurden in 60 mL Pyridin gelöst, und die Lösung wurde auf 0 °C abgekühlt. In der Kälte wurde die Mischung tropfenweise mit einer Lösung aus 17.8 g (100 mmol) Triethylglycolmonoethylether (45) in 20 mL Pyridin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 h bei Raumtemperatur gerührt und nach erneuter Abkühlung auf 0 °C erst mit 50 mL Wasser verdünnt



und dann mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Die Mischung wurde fünfmal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Man erhielt eine hellbraune, klare Flüssigkeit.

Ausbeute: 31.5 g (82 %), (Lit.⁹¹: 97 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, -OCH₂CH₃), 2.47 (s, 3 H, Ar-4-CH₃), 3.52 (q, 3J = 7.0 Hz, 2 H, -OCH₂CH₃), 3.54 – 3.66 (m, 8 H, -OCH₂-), 3.69 (t, 3J = 4.8 Hz, 2 H, -SOCH₂CH₂O-), 4.16 (t, 3J = 4.8 Hz, 2 H, -SOCH₂CH₂O-), 7.80 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H, Ar-3-H, Ar-5-H), 7.35 (d, 3J = 8.1 Hz, 2 H, Ar-2-H, Ar-6-H).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 15.1 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 21.5 (q, Ar- CH_3), 66.5 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 68.6 (t, $-\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 69.2 (t, $-\text{SOCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 69.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.4 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 127.9 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 129.7 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 132.9 (s, Ar-4-C), 144.7 (s, Ar-1-C).

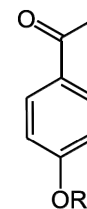
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 199 (100) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 155 (60) $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_4]^+$, 91 (80) $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_6\text{S}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 333 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

GC (Optima, 1/30 m, TP: 70₅ $\xrightarrow{10}$ 250₂₀): t_{ret} = 22.0 min, Reinheit: 92 %.

8.7.2 1-[4-(1,4,7,10-Tetraoxadodecyl)-phenyl]-ethanon (49)

8.17 g (60.0 mmol) 4-Hydroxyacetophenon (**48**), 19.9 g (60.0 mmol) 4-Methyl-1-benzolsulfonsäure-(3,6,9-trioxaundecyl)ester (**47**) und 8.29 g (60.0 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat wurden in 100 mL wasserfreiem Toluol suspendiert und unter Schutzgasatmosphäre für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit 50 mL Wasser versetzt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige



$\text{R} = (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{Et}$

Phase wurde dreimal mit je 25 mL Toluol extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (1:1) chromatographiert (R_f = 0.26). Man erhielt eine farblose, klare Flüssigkeit.

Ausbeute: 14.8 g (83 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3519 (O-H), 2871 (C-H), 1679 (C=O), 1600, 1509, 1359, 1257, 1114 (C-O-C), 956, 838, 593 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.55 (s, 3 H, $-\text{COCH}_3$), 3.52 (q, 3J = 7.0 Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.57 – 3.76 (m, 8 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.89 (t, 3J = 4.8 Hz, 2 H, Ar- OCH_2CH_2-), 4.20 (t, 3J = 4.8 Hz, 2 H, Ar- OCH_2CH_2-), 6.95 (d, 3J = 9.01 Hz, 2 H, Ar-3-H, Ar-5-H), 7.92 (d, 3J = 9.0 Hz, 2 H, Ar-2-H, Ar-6-H).

^{13}C -NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 15.2 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 26.3 (q, Ar- COCH_3), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 67.6 (t, Ar- OCH_2CH_2-), 69.5 (t, Ar- OCH_2CH_2-), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.9 (t, $-\text{OCH}_2-$), 114.2 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 130.4 (s, Ar-1-C), 130.5 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 162.7 (s, Ar-4-C), 196.8 (s, Ar- COCH_3).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 296 (20) $[M]^+$, 224 (57) $[M - C_4H_8O]^+$, 163 (44) $[M - C_6H_{13}O_{13}]^+$, 162 (73) $[M - C_8H_6O_2]^+$, 73 (100) $[M - C_{12}H_{15}O_4]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 297 (100) $[M + H]^+$.

GC (Optima, 1/30 m, TP: 70₅ $\xrightarrow{10}$ 250₂₀): t_{ret} = 21.2 min, Reinheit: 100 %.

MS (ESI, CHCl₃): m/z (%) = 319 (100) $[M + Na]^+$, 297 (24) $[M + H]^+$.

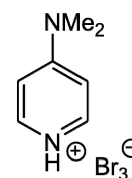
Elementaranalyse: C₁₆H₂₄O₅ (296.36)

ber. C 64.84, H 8.16,

gef. C 64.62, H 8.15.

8.7.3 4-(Dimethylamino)-pyridinium-tribromid (51)

22.0 g (180 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridin (**50**) wurden in 180 mL konzentrierter Essigsäure und 30 mL Bromwasserstoffsäure (33-proz. in konzentrierter Essigsäure) gelöst und tropfenweise mit 28.8 g (180 mmol) Brom versetzt. Die Mischung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und mit *n*-Pentan gewaschen. Man erhielt einen orangefarbenen, amorphen Feststoff.



Ausbeute: 63.4 g (97 %), (Lit.⁹²: 96 %).

Schmelzbereich: 130.3 – 131.9 °C, (Lit.⁹²: 129 – 131 °C).

¹H-NMR (300 MHz, [D₆]DMSO): δ = 3.19 (s, 6 H, -CH₃), 6.98 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 2 H, Py-3-*H*, Py-5-*H*), 8.22 (d, ³*J* = 6.8 Hz, 2 H, Py-2-*H*, Py-6-*H*), 13.18 (br. s, 1 H, NH).

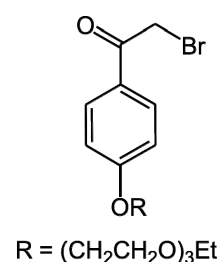
¹³C-NMR (75.5 MHz, [D₆]DMSO): δ = 39.7 (q, -CH₃), 107.0 (d, Py-3-*C*, Py-5-*C*), 139.1 (d, Py-2-*C*, Py-6-*C*), 157.0 (s, Py-4-*C*).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 122 (81) $[M - Br_3]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 123 (100) $[M + H - Br_3]^+$.

8.7.4 2-Brom-1-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-phenyl]-ethanon (52)

10.0 g (34.0 mmol) 1-[4-(1,4,7,10-Tetraoxadodecyl)phenyl]-ethanon (**49**) und 13.6 g (37.4 mmol) 4-(Dimethylamino)-pyridinium-tribromid (**51**) wurden in 100 mL konzentrierter Essigsäure für 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann in 400 mL Dichlormethan aufgenommen und mit 50 mL Wasser versetzt. Die Phasen wurden getrennt, und die organische Phase wurde einmal mit 50 mL Wasser gewaschen, zweimal mit je



50 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und ein weiteres Mal mit 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (1:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.30$). Man erhielt eine klare, farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 12.2 g (96 %).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3450$ (O-H), (C-H), 1672 (C=O), 1599, 1510, 1261, 1175, 1110 (C-O-C), 844 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.52 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.58 – 3.76 (m, 8 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.89 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.21 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.41 (s, 2 H, $-\text{COCH}_2\text{Br}$), 6.98 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, Ar-3-H , Ar-5-H), 7.96 (d, $^3J = 9.1$ Hz, 2 H, Ar-2-H , Ar-6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.1$ (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 30.8 (d, $\text{Ar-COCH}_2\text{Br}$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 67.7 (t, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 69.4 (t, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.9 (t, $-\text{OCH}_2-$), 114.6 (d, Ar-3-C , Ar-5-C), 126.9 (s, Ar-1-C), 131.3 (d, Ar-2-C , Ar-6-C), 163.3 (s, Ar-4-C), 188.9 (s, $\text{Ar-COCH}_2\text{Br}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 376 (3) $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$, 374 (3) $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$, 281 (23) $[\text{M} - \text{CH}_2\text{Br}]^+$, $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 147 (33) $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_8\text{BrO}_2]^+$, 73 (100) $[\text{M} - \text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrO}_4]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 377 (97) $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{H}]^+$, 375 (100) $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{H}]^+$.

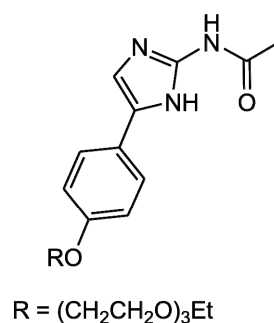
MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 399 (98) $[\text{M}(^{81}\text{Br}) + \text{Na}]^+$, 397 (100) $[\text{M}(^{79}\text{Br}) + \text{Na}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{BrO}_5$ (375.26)

ber. C 51.21, H 6.18,
gef. C 51.07, H 6.33.

8.7.5 2-(Acetylamino)-4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-phenyl]-3H-imidazol (53)

12.2 g (32.5 mmol) 2-Brom-1-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenyl]-ethanon (**52**) und 9.86 g (97.5 mmol) *N*-Acetylguanidin (**38**) wurden in 100 mL Dimethylformamid gelöst und für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde vollständig abdestilliert und der Rückstand wurde in 100 mL Wasser/Dichlormethan (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und



das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Essigsäureethylester an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.10$). Man erhielt einen gelben, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 6.75 g (48 %).

Schmelzbereich: 89.0 – 90.0 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3384$ (N-H), 2870 (C-H), 1676 (C=O), 1599, 1247, 1109 (C-O-C), 837 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.02 (br.s, 3 H, $-\text{COCH}_3$), 3.53 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.58 – 3.77 (m, 8 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.88 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, Ar- OCH_2CH_2-), 4.15 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, Ar- OCH_2CH_2-), 6.94 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-3-*H*, Ar-5-*H*), 6.95 (s, 1 H, Im-5-*H*), 7.51 (br. s, 2 H, Ar-2-*H*, Ar-6-*H*), 11.03 (br. s, 1 H, $-\text{CONH}$), 13.00 (br. s, 1 H, Im-2-*NH*).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 343 K): $\delta = 1.19$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.04 (s, 3 H, $-\text{COCH}_3$), 3.52 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.54 – 3.61 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.62 – 3.77 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.85 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, Ar- OCH_2CH_2-), 4.15 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, Ar- OCH_2CH_2-), 6.91 (s, 1 H, Im-5-*H*), 6.93 (d, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-3-*H*, Ar-5-*H*), 7.48 (t, $^3J = 8.9$ Hz, 2 H, Ar-2-*H*, Ar-6-*H*).

Die NH-Signale der Verbindung konnten bei 343 K nicht beobachtet werden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.2$ (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 23.4 (q, $-\text{COCH}_3$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 67.5 (t, Ar- OCH_2CH_2-), 69.7 (t, Ar- OCH_2CH_2-), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 114.9 (d, Ar-3-*C*, Ar-5-*C*), 126.0 (br. s, Ar-2-*C*, Ar-6-*C*), 143.5 (s, Im-2-*C*), 158.1 (s, Ar-4-*C*), 170.1 (s, $-\text{COCH}_3$).

Die Signale für Im-4-*C*, Im-5-*C* und Ar-1-*C* konnten bei 300 K nicht beobachtet werden.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CD_2Cl_2 , 213 K): $\delta = 14.7$ (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 22.9 (q, $-\text{COCH}_3$), 66.0 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 66.3 (t, Ar- OCH_2CH_2-), 68.8 (t, Ar- OCH_2CH_2-), 69.3 (t, $-\text{OCH}_2-$), 69.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 69.9 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.0 (t, $-\text{OCH}_2-$), 106.1 (d, Im-5-*C*), 113.4 (d, Ar-3-*C*, Ar-5-*C*), 125.4 (d, Ar-2-*C*, Ar-6-*C*), 121.4 (s, Ar-1-*C*), 135.5 (s, Im-4-*C*), 142.8 (s, Im-2-*C*), 156.9 (s, Ar-4-*C*), 169.8 (s, $-\text{COCH}_3$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 377 (100) $[\text{M}]^+$, 335 (14) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_2\text{O}]^+$, 217 (24) $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3]^+$, 175 (64) $[\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4]^+$, 73 (94) $[\text{M} - \text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 378 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

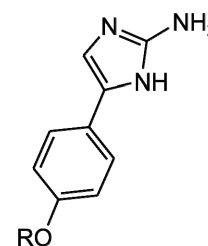
Elementaranalyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5$ (410.51)

ber. C 60.46, H 7.21, N 11.13,

gef. C 60.34, H 7.44, N 11.26.

8.7.6 2-Amino-4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-phenyl]-3H-imidazol (54)

1.89 g (5.00 mmol) 2-(Acetylamino)-4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)phenyl]-3H-imidazol (**53**) wurden in 60 mL 0.5 M Salzsäure suspendiert und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Natriumhydrogencarbonat basifiziert und mit 100 mL Dichlormethan versetzt. Nach Trennung der Phasen wurden die



wässrige Phase dreimal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan/Ethanol (1:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.13$). Man erhielt einen gelben, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 1.59 g (95 %).

Schmelzbereich: 110.0 – 111.0 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3375$ (N-H), 2897 (C-H), 1637, 1576, 1553, 1506, 1300, 1242, 1116 (C-O-C), 1069, 952, 926, 834 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.17$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.49 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.78 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.02 (t, $^3J = 4.8$ Hz, 2 H, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 3.55 – 3.73 (m, 8 H, $-\text{OCH}_2-$), 6.77 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-3-H, Ar-5-H), 6.65 (s, 1 H, Im-5-H), 7.38 (d, $^3J = 8.8$ Hz, 2 H, Ar-2-H, Ar-6-H), 6.00 (br. s, 2 H, Im-2-NH, Im-2-NHCO-).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.1$ (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 67.4 (t, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 69.7 (t, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.5 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 114.8 (d, Ar-3-C, Ar-5-C), 125.3 (d, Ar-2-C, Ar-6-C), 127.8 (d, Im-5-C), 133.7 (s, Ar-1-C), 134.4 (s, Im-4-C), 149.4 (s, Im-2-C), 157.3 (s, Ar-4-C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 335 (93) $[\text{M}]^+$, 175 (100) $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3]^+$.

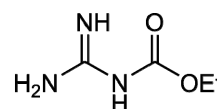
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 336 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 336 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ (335.40) ber. C 60.88, H 7.51, N 12.53,
 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.1 \text{ EtOH}$ ber. C 60.76, H 7.59, N 12.36,
 gef. C 60.51, H 7.78, N 12.14.

8.7.7 *N*-(Ethoxycarbonyl)-guanidin (**56**)

2.87 g (30.0 mmol) Guanidiniumhydrochlorid (**37**·HCl), 137 mg (600 μmol) Benzyltriethylammoniumchlorid und 4.80 g (120 mmol) Natriumhydroxid wurden in 20 mL Wasser und 50 mL Dichlormethan suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. Die Mischung wurde unter starkem Rühren tropfenweise mit 7.08 g (60.0 mmol, 5.72 mL) Chlorameisensäureethylester (**23**) versetzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 18 h gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Man erhielt einen farblosen, amorphen Feststoff.



Ausbeute: 3.13 g (80 %).

Schmelzbereich: 99.0 – 100.0 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3457, 3346 (N-H), 1735, 1639 (C=O), 1610, 1541, 1459, 1375, 1304, 1133, 953, 798 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 1.11 (t, ³*J* = 7.1 Hz, 3 H, -COOCH₂CH₃), 3.89 (q, ³*J* = 7.1 Hz, 2 H, -COOCH₂CH₃), 6.88 (br. s, 4 H, H₂N(NH)CNH-).

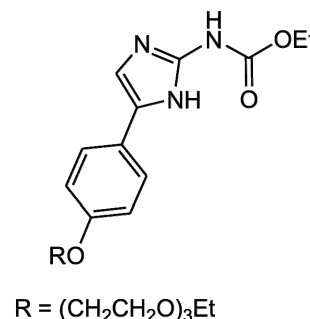
¹³C-NMR (125.8 MHz, [D₆]DMSO): δ = 14.7 (q, -COOCH₂CH₃), 58.9 (t, -COOCH₂CH₃), 162.9 (s, H₂N(NH)CNH-), 182.2 (s, -CNHCOO-).

MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 131 (77) [M]⁺, 86 (100) [M – C₂H₅O]⁺.

MS (CI, Isobutan): *m/z* (%) = 132 (100) [M + H]⁺.

8.7.8 2-(Ethoxycarbonylamino)-4-[4-(1,4,7,10-tetraoxadodecyl)-phenyl]-3*H*-imidazol (**57**)

1.12 g (3.00 mmol) 2-Brom-1-[4-(1,4,7,10-tetraoxa-dodecyl)-phenyl]-ethanon (**52**) und 786 mg (6.00 mmol) *N*-(Ethoxycarbonyl)-guanidin (**56**) wurden in 50 mL Acetonitril suspendiert und für 4 d bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde vollständig abdestilliert und der Rückstand wurde in 100 mL Wasser/Dichlormethan (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 50 mL



Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Essigsäureethylester an Kieselgel chromatographiert (*R_f* = 0.25). Man erhielt einen gelben, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 300 mg (25 %).

Schmelzbereich: 55.0 – 56.0 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3429 (N-H), 2974, 2870 (C-H), 2362, 1752 (C=O), 1655, 1507, 1409, 1376, 1348, 1247, 1111 (C-O-C), 830, 765, 686, 645 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.21 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.43 (t, 3J = 7.1 Hz, 3 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.52 (q, 3J = 7.0 Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.58 – 3.76 (m, 8 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.86 (t, 3J = 4.8 Hz, 2 H, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.15 (t, 3J = 4.8 Hz, 2 H, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 4.43 (q, 3J = 7.1 Hz, 2 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 5.95 (br. s, 2 H, $-\text{Im-2-NHCO-}$, Im-3-NH), 6.91 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H, Ar-3-H , Ar-5-H), 7.06 (s, 1 H, Im-5-H), 7.60 (d, 3J = 8.9 Hz, 2 H, Ar-2-H , Ar-6-H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 14.3 (q, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 15.2 (q, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$), 63.9 (t, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 66.6 (t, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$), 67.5 (t, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 69.7 (t, $\text{Ar-OCH}_2\text{CH}_2-$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 104.5 (d, Im-5-C), 114.7 (d, Ar-3-C , Ar-5-C), 125.8 (s, Ar-1-C), 126.3 (d, Ar-2-C , Ar-6-C), 138.0 (s, Im-4-C), 150.4 (s, Im-2-C), 150.7 (s, Ar-4-C), 158.4 (s, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 407 (98) $[\text{M}]^+$, 378 (14) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$, 318 (12) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 260 (19) $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3]^+$, 247 (100) $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_3]^+$.

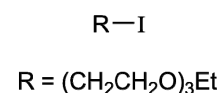
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 408 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Elementaranalyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_6$ (407.46) ber. C 58.95, H 7.17, N 10.31,
gef. C 58.82, H 7.46, N 10.45.

8.8 Unsymmetrischer Pyrimidindion-Harnstoff (65) als ADDA-Baustein

8.8.1 1-Iod-3,6,9-trioxaundecan (61)

22.0 g (66.0 mmol) 4-Methyl-1-benzolsulfonsäure-(3,6,9-trioxaundecyl)ester (**47**) und 29.7 g (200 mmol) Natriumiodid wurden in 600 mL wasserfreiem Aceton gelöst und für 96 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtrieren wurde die Reaktionsmischung auf 100 mL eingeeengt und mit 100 mL Diethylether versetzt. Nach Entfernen des ausgefallenen Feststoffes wurde die Lösung zweimal mit je 50 mL Natriumthiosulfat-Lösung und zweimal mit je 50 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde fraktionierend destilliert, und man erhielt eine leicht gelbliche, klare Flüssigkeit.



Ausbeute: 14.1 g (74 %), (Lit.⁹⁶: 73 %).

Siedepunkt: 110 °C / 1.5 mbar, (Lit.⁹⁶: 97 °C / 0.2 mbar).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2971, 2865 (C-H), 1458, 1376, 1348, 1262, 1111 (C-O-C), 617 (C-I) cm^{-1} .

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.23 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, -OCH₂CH₃), 3.26 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H, -OCH₂CH₂I), 3.53 (q, ³J = 7.0 Hz, 2 H, -OCH₂CH₃), 3.58 – 3.68 (m, 8 H, -OCH₂-), 3.76 (t, ³J = 6.8 Hz, 2 H, -OCH₂CH₂I).

¹³C-NMR (50.3 MHz, CDCl₃): δ = 2.89 (t, -OCH₂CH₂I), 15.1 (q, -OCH₂CH₃), 66.6 (t, -OCH₂CH₃), 69.8 (t, -OCH₂CH₂I), 70.2 (t, -OCH₂-), 70.6 (t, -OCH₂-), 70.7 (t, -OCH₂-), 71.9 (t, -OCH₂-).

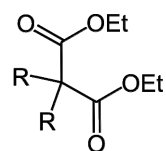
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 197 (12) [M – C₄H₉O₂]⁺, 154 (100) [M – C₆H₁₃O₃]⁺, 117 (46) [M – C₂H₄IO]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 289 (100) [M + H]⁺.

GC (Optima, 1/30 m, TP: 70₅ $\xrightarrow{10}$ 250₂₀): t_{ret} = 12.3 min, Reinheit: 90 %.

8.8.2 2,2-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-malonsäurediethylester (62)

Zu einer aus 920 mg (40.0 mmol) Natrium und 100 mL wasserfreiem Ethanol bereiteten Natriumethanolat-Lösung wurden 3.20 g (20.0 mmol) Malonsäurediethylester und 14.1 g (49.0 mmol) 1-Iod-3,6,9-trioxaundecan (61) in 10 mL wasserfreiem Ethanol getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels



R = (CH₂CH₂O)₃Et

i. Vak. wurde der Rückstand in 50 mL Wasser/Dichlormethan (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase noch dreimal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Diethylether/*n*-Pentan (9:1) an Kieselgel chromatographiert (R_f = 0.39). Man erhielt eine farblose, klare Flüssigkeit.

Ausbeute: 4.59 g (48 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2975, 2868 (C-H), 1731 (C=O), 1445, 1367, 1349, 1298, 1217, 1193, 1114 (C-O-C), 862 cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.21 (t, ³J = 7.0 Hz, 6 H, -COCH₂CH₃), 1.24 (t, ³J = 7.2 Hz, 6 H, -COOCH₂CH₃), 2.24 (t, ³J = 6.7 Hz, 4 H, -C(CH₂CH₂O-)₂), 3.48 (t,

$^3J = 6.7$ Hz, 4 H, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_2$), 3.52 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$), 3.52 – 3.67 (m, 16 H, $-\text{OCH}_2-$), 4.16 (q, $^3J = 7.2$ Hz, 4 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (q, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 15.1 (q, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$), 32.3 (t, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_2$), 54.2 (s, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_2$), 61.1 (t, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 66.6 (t, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$), 67.1 (t, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)_2$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.2 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.5 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 171.2 (s, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 480 (1) $[\text{M}]^+$, 347 (12) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 187 (100) $[\text{M} - \text{C}_{14}\text{H}_{30}\text{O}_6]^+$, 173 (71) $[\text{M} - \text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{O}_6]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 481 (11) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 347 (100) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$.

MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 503 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

GC (Optima, 1/30 m, TP: $70_5 \xrightarrow{10} 250_{20}$): $t_{\text{ret}} = 25.5$ min, Reinheit: 99.5 %.

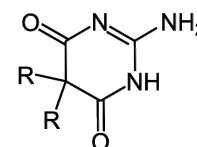
HRMS (ESI): $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_{10} + \text{Na}^+$ ber. 503.2832, gef. 503.2837 (1.0 ppm).

$\text{C}_{22}^{13}\text{CH}_{44}\text{O}_{10} + \text{Na}^+$ ber. 504.2866, gef. 504.2881 (3.0 ppm).

Elementaranalyse: $\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_{10}$ (480.59) ber. C 57.48, H 9.23,
gef. C 57.25, H 8.93.

8.8.3 2-Amino-5,5-bis(3,6,9-trioxaundecyl)-(1*H*, 5*H*)-pyrimidin-4,6-dion (63)

Zu einer aus 460 mg (20.0 mmol) Natrium und 50 mL wasserfreiem Ethanol bereiteten Natriumethanolat-Lösung wurden 1.15 g (12.0 mmol) Guanidiniumhydrochlorid (**37**·HCl) und 4.80 g (10.0 mmol) 2,2-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-malonsäurediethylester (**62**) gegeben und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak.



R = $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3\text{Et}$

wurde der Rückstand mit 50 mL Wasser aufgenommen. Die Lösung wurde mit 25 mL halbkonzentrierter Salzsäure angesäuert, bis ein farbloser Feststoff ausfiel, der durch die Zugabe von 50 mL Dichlormethan gelöst wurde. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase noch dreimal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan/Ethanol (9:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.50$). Man erhielt einen farblosen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 2.37 g (55 %).

Schmelzbereich: > 250 °C (Zersetzung).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3253 (N-H), 2973, 2867 (C-H), 1728 (C=O), 1683, 1644, 1619, 1553, 1507, 1416, 1325, 1250, 1116 (C-O-C), 1035, 929, 836, 758, 732, 642, 629, 516 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (t, ³J = 7.0 Hz, 6 H, -OCH₂CH₃), 2.15 (br. s, 4 H, Pym-5-CH₂CH₂O-), 3.40 (q, ³J = 7.0 Hz, 4 H, -OCH₂CH₃), 3.34 – 3.49 (m, 20 H, -OCH₂-), 8.40 (br. s, 2 H, NH₂), 12.90 (br. s, 1 H, NH).

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 15.1 (q, -OCH₂CH₃), 39.1 (t, Pym-CH₂CH₂O-), 51.2 (s, Pym-5-C), 66.6 (t, -OCH₂CH₃), 67.4 (t, Pym-CH₂CH₂O-), 69.8 (t, -OCH₂-), 70.1 (t, -OCH₂-), 70.4 (t, -OCH₂-), 70.5 (t, -OCH₂-), 159.2 (s, Pym-2-C), 178.2 (br. s, Pym-4-C, Pym-6-C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 418 (62) [M – C₂H₅]⁺, 402 (67) [M – C₂H₅O]⁺, 314 (73) [M – C₆H₁₃O₃]⁺, 153 (97) [M – C₁₄H₃₀O₆]⁺, 140 (99) [M – C₁₅H₃₂O₆]⁺, 73 (100) [M – C₁₆H₂₈N₃O₇]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 448 (100) [M + H]⁺.

MS (ESI, CHCl₃): m/z (%) = 503 (100) [M + Na]⁺, 448 (93) [M + H]⁺.

HRMS (ESI):

C ₂₀ H ₃₇ N ₃ O ₈ + H ⁺	ber. 448.2653, gef. 448.2642 (–2.5 ppm).
C ₁₉ ¹³ CH ₃₇ N ₃ O ₈ + H ⁺	ber. 449.2692, gef. 449.2700 (1.8 ppm).

Elementaranalyse: C₂₀H₃₇N₃O₈ (447.52) ber. C 53.68, H 8.33, N 9.39,
gef. C 53.72, H 8.49, N 9.32.

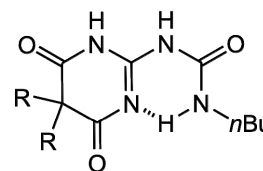
8.8.4 N-[5,5-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-4,6-dioxo-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl]-N'-(n-butyl)-harnstoff (65)

500 mg (1.10 mmol) 2-Amino-5,5-bis(3,6,9-trioxaundecyl)-(1*H*, 5*H*)-pyrimidin-4,6-dion (**63**) wurden in 20 mL Dichlormethan gelöst und bei 0 °C mit 160 mg (1.60 mmol, 180 μ L) *n*-Butylisocyanat (**64**) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann für 2 h zum Rückfluss erhitzt.

Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde das Rohprodukt mit Dichlormethan/Ethanol (9:1) an Kieselgel chromatographiert (R_f = 0.40). Man erhielt ein sehr viskoses, farbloses, klares Öl.

Ausbeute: 500 mg (82 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 3253, 3149 (N-H), 2970, 2869 (C-H), 1703 (C=O), 1666, 1614, 1538, 1466, 1247, 1113 (C-O-C) cm⁻¹.



R = (CH₂CH₂O)₃Et

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.93$ (t, $^3J = 7.4$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.20 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 6 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.37 (sext, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.54 (quint, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.18 – 2.25 (m, 2 H, Pym- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}-$), 2.32 – 2.39 (m, 2 H, Pym- $\text{CH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}-$), 3.25 (td, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 2 H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$), 3.42 – 3.60 (m, 24 H, $-\text{OCH}_2-$), 8.51 (br. s, 1 H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$), 11.13 (br. s, 1 H, Pym-2- $\text{NHCO}-$), 12.56 (s, 1 H, Pym-3- H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 13.8$ (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 15.2 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 20.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.3 (t, 1 C $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.6 (t, Pym- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 39.9 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 52.9 (s, Pym-5-C), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 67.2 (t, Pym- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.2 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.4 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 156.5 (s, Pym-2-C), 157.5 (s, $-\text{NHCONH}-$), 172.4 (s, Pym-4-C)*, 181.1 (s, Pym-6-C)*.

* können vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 546 (4) $[\text{M}]^+$, 501 (26) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 474 (43) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 402 (38) $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}]^+$, 340 (45) $[\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2]^+$, 314 (70) $[\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_{24}\text{O}_3]^+$, 73 (85) $[\text{M} - \text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_8]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 547 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 1115 (6) $[\text{M}_2 + \text{Na}]^+$, 763 (24) $[\text{M}_2 + \text{Na}]^+$, 569 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 547 (65) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

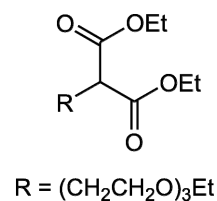
HRMS (ESI): $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9 + \text{H}^+$ ber. 547.3343, gef. 547.3349 (1.1 ppm).
 $\text{C}_{24}^{13}\text{CH}_{46}\text{N}_4\text{O}_9 + \text{H}^+$ ber. 548.3377, gef. 548.3365 (−2.1 ppm).

Elementaranalyse: $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9$ (546.65) ber. C 54.93, H 8.48, N 10.25,
 $\text{C}_{25}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_9 \cdot 0.2 \text{H}_2\text{O}$ ber. C 54.56, H 8.50, N 10.18,
 gef. C 54.41, H 8.75, N 10.30.

8.9 Unsymmetrischer Pyrimidinon-Harnstoff (74) als ADDA-Baustein

8.9.1 2-(3,6,9-Trioxaundecyl)-malonsäurediethylester (67)

Zu einer aus 1.77 g (77.0 mmol) Natrium und 200 mL wasserfreiem Ethanol bereiteten Natriumethanolat-Lösung wurden 22.2 g (77.0 mmol) 1-Iod-3,6,9-trioxaundecan (**61**) und 12.5 g (78.0 mmol) Malonsäurediethylester getropft und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. wurde der Rückstand in 50 mL Wasser aufgenommen und mit 10 mL verdünnter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Mischung wurde dann fünfmal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Cyclohexan/Essigsäureethylester) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.22$). Man erhielt eine klare, farblose Flüssigkeit.



Ausbeute: 22.7 g (92 %).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3444, 2977, 2869$ (C-H), 1732 (C=O), $1446, 1370, 1258, 1112$ (C-O-C), 1028 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (t, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.25 (t, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, 6 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.18 (td, $^3J = 6.1 \text{ Hz}$, $^3J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 3.52 (t, $^3J = 6.1 \text{ Hz}$, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 3.52 (t, $^3J = 6.1 \text{ Hz}$, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 3.53 (q, $^3J = 7.0 \text{ Hz}$, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), $3.56 - 3.65$ (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), $3.62 - 3.66$ (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 4.193 (dq, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, $^2J = 10.6 \text{ Hz}$, 2 H, $-\text{COOCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$), 4.195 (dq, $^3J = 7.2 \text{ Hz}$, $^2J = 10.6 \text{ Hz}$, 2 H, $-\text{COOCH}_a\text{H}_b\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.0$ (q, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 15.1 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 28.8 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 48.9 (d, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 61.3 (t, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 68.4 (t, $-\text{OCH}_2-$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.2 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.5 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 169.4 (s, $-\text{C}=\text{O}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 187 (80) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 160 (85) $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{17}\text{O}_4]^+$, 159 (69) $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3]^+$, 117 (100) $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_5]^+$, 73 (94) $[\text{M} - \text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{O}_6]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 321 (31) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 187 (100) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 117 (54) $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_5]^+$.

MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 343 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

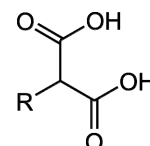
GC (Optima, 1/30 m, TP: $70_5 \xrightarrow{10} 250_{20}$): $t_{\text{ret}} = 17.8 \text{ min}$, Reinheit: 99 %.

HRMS (ESI): $C_{15}H_{28}O_7 + Na^+$ ber. 343.1733, gef. 343.1748 (4.4 ppm).
 $C_{14}^{13}CH_{28}O_7 + Na^+$ ber. 344.1766, gef. 344.1759 (-2.0 ppm).

Elementaranalyse: $C_{15}H_{28}O_7$ (320.40) ber. C 56.23, H 8.81,
gef. C 56.25, H 8.92.

8.9.2 2-(3,6,9-Trioxaundecyl)-malonsäure (68)

13.6 g (42.5 mmol) 2-(3,6,9-Trioxaundecyl)-malonsäurediethylester (67) wurden in 100 mL 2 M Kaliumhydroxid-Lösung suspendiert und bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Die Lösung wurde einmal mit 50 mL



Diethylether gewaschen und dann mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 angesäuert. Die Mischung wurde dann für 5 h kontinuierlich mit Diethylether extrahiert. Der organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan/Ethanol (4:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.11$). Man erhielt ein farbloses, klares Öl.

Ausbeute: 11.1 g (99 %).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3439$ (O-H), 2879 (C-H), 1728 (C=O), 1350, 1248, 1180, 1099 (C-O-C), 946 cm^{-1} .

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.24$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-OCH_2CH_3$), 2.27 (td, $^3J = 6.2$ Hz, $^3J = 6.2$ Hz, 2 H, $-OCH_2CH_2CHCO-$), 3.55 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-OCH_2CH_3$), 3.54 – 3.59 (m, 3 H, $-OCH_2CH_2CHCO-$), 3.59 – 3.64 (m, 4 H, $-OCH_2-$), 3.65 – 3.67 (m, 4 H, $-OCH_2-$), 10.4 (br. s, 2 H, COOH).

^{13}C -NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 14.7$ (q, $-OCH_2CH_3$), 29.3 (t, $-OCH_2CH_2CH-$), 48.3 (d, $-OCH_2CH_2CH-$), 66.9 (t, $-OCH_2CH_3$), 68.3 (t, $-OCH_2CH_2CH-$), 69.8 (t, $-OCH_2-$), 69.9 (t, $-OCH_2-$), 70.0 (t, $-OCH_2-$), 70.2 (t, $-OCH_2-$), 173.1 (s, $-COOH$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 117 (19) $[M - C_5H_7O_5]^+$, 87 (100) $[M - C_7H_{13}O_5]^+$.

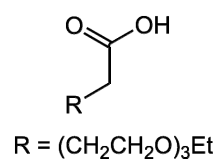
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 265 (2) $[M + H]^+$, 221 (6) $[M - CO_2 + H]^+$, 117 (19) $[M - C_2H_5O_2]^+$, 117 (100) $[M - C_5H_7O_5]^+$.

GC (Optima, 1/30 m, TP: 70₅ $\xrightarrow{10}$ 250₂₀): $t_{ret} = 14.3$ min, Reinheit: 97 %.

Elementaranalyse: $C_{10}H_{20}O_7$ (264.27) ber. C 49.99, H 7.63,
 $C_{10}H_{20}O_7 \cdot 0.5 EtOH \cdot 0.2 H_2O$ ber. C 49.54, H 8.11,
gef. C 49.45, H 8.13.

8.9.3 5,8,11-Trioxatridecansäure (69)

6.61 g (25.0 mmol) 2-(3,6,9-Trioxaundecyl)-malonsäure (68) wurde für 30 min auf 170 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Rohprodukt mit Dichlormethan/Ethanol (19:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.26$). Man erhielt ein farbloses, klares Öl.



Ausbeute: 5.51 g (100 %).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3448$ (O-H), 2871 (C-H), 1719 (C=O), 1350, 1250, 1109 (C-O-C), 948 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.22$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.92 (tt, $^3J = 7.2$ Hz, $^3J = 6.1$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.45 (t, $^3J = 7.2$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.53 (t, $^3J = 6.1$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.55 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.58 – 3.63 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.63 – 3.67 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 8.51 (br. s, 1 H, COOH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.0$ (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 24.8 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 31.0 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 66.7 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 70.1 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.1 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.5 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 178.5 (s, $-\text{COOH}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 202 (1) $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$, 161 (7) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^+$, 117 (100) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3]^+$, 87 (100) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$.

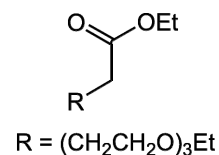
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 221 (5) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 203 (7) $[\text{M} - \text{OH}]^+$, 161 (1) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2]^+$, 117 (100) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}_3]^+$.

GC (Optima, 1/30 m, TP: 70₅ $\xrightarrow{10}$ 250₂₀): $t_{\text{ret}} = 14.2$ min, Reinheit: 95 %.

Elementaranalyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_5$ (220.26) ber. C 54.53, H 9.15,
 $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_5 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$ ber. C 54.30, H 9.53,
 gef. C 54.13, H 9.52.

8.9.4 5,8,11-Trioxatridecansäureethylester (70)

4.41 g (20.0 mmol) 5,8,11-Trioxatridecansäure (69) wurden mit 100 mL wasserfreiem Ethanol und 5 mL konzentrierter Schwefelsäure für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand mit 50 mL Wasser versetzt und die Mischung wurde fünfmal mit je 50 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 50 mL gesättigter Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Cyclohexan/



Essigsäureethylester (2:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.23$). Man erhielt eine farblose, klare Flüssigkeit.

Ausbeute: 4.52 g (91 %).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3510, 2975, 2868$ (C-H), 1735 (C=O), $1446, 1374, 1349, 1251, 1179, 1115$ (C-O-C), $1032, 949, 869$ cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.25 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.90 (tt, $^3J = 7.4$ Hz, $^3J = 6.3$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 2.39 (t, $^3J = 7.4$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.50 (t, $^3J = 6.3$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 3.53 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), $3.57 - 3.61$ (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), $3.62 - 3.67$ (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 4.13 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (q, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 15.1 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 24.9 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 31.0 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-$), 60.2 (t, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.1 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.2 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 173.5 (s, $-\text{C=O}$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 117 (67) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3]^+$, 115 (76) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 87 (100) $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 249 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 117 (64) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_3]^+$, 115 (64) $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3]^+$.

MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 271 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

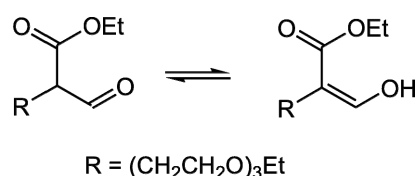
GC (Optima, 1/30 m, TP: $70_5 \xrightarrow{10} 250_{20}$): $t_{\text{ret}} = 14.2$ min, Reinheit: 100 %.

HRMS (ESI):	$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_5 + \text{Na}^+$	ber. 271.1521, gef. 271.1539 (6.6 ppm).
	$\text{C}_{11}^{13}\text{CH}_{24}\text{O}_5 + \text{Na}^+$	ber. 272.1555, gef. 272.1588 (12 ppm).

Elementaranalyse:	$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_5$ (248.32)	ber. C 58.04, H 9.74,
	$\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_5 \cdot 0.1 \text{ EtOH}$	ber. C 57.93, H 9.80,
		gef. C 58.15, H 10.08.

8.9.5 2-Formyl-5,8,11-trioxatridecansäureethylester (72)

2.48 g (10.0 mmol) 5,8,11-Trioxatridecansäureethylester (70) wurden in 15 mL Tetrahydrofuran gelöst und unter Schutzgasatmosphäre auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt. In der Kälte wurde die Lösung mit 4.05 g (10.0 mmol, 5.00 mL)



Lithiumdiisopropylamid-Lösung versetzt. Nach 30 min wurden 2.22 g (30.0 mmol, 2.42 mL) Ameisensäureethylester dazu getropft. Die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und für 3 h weiter gerührt. Dann wurden 1.80 g (30.0 mmol, 1.71 mL) konzentrierte Essigsäure und 70 mL Diethylether zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann zweimal mit je 10 mL Wasser gewaschen, einmal mit 10 mL Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und ein weiteres Mal mit 10 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und man erhielt eine braune Flüssigkeit. Das Rohprodukt wurde mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (2:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.34$). Man erhielt eine leicht gelbliche, klare Flüssigkeit.

Ausbeute: 1.50 g (55 %).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3448$ (O-H), 2970, 2871 (C-H), 1729 (C=O, Ester), 1695 (C=O, Aldehyd-Form), 1666 (C=O, Enol-Form), 1445, 1373, 1279, 1216, 1112 (C-O-C), 771 cm^{-1} .

Aldehyd-Form 67 %

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.31 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.08 – 2.25 (m, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 3.49 (m, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 3.53 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.55 – 3.62 (m, 6 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.62 – 3.70 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 4.25 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 9.74 (d, $^3J = 2.0$ Hz, 1 H, $-\text{CHO}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.2$ (q, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 15.1 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 26.5 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CHO})-$), 55.6 (d, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 60.4 (t, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 70.1 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.4 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.5 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 169.0 (s, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 196.9 (d, $-\text{CHO}$).

Enol-Form 33 %

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.30 (t, $^3J = 7.1$ Hz, 3 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.36 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}-$), 3.49 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}-$), 3.53 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.55 – 3.62 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.62 – 3.70 (m, 4 H, $-\text{OCH}_2-$), 4.23 (q, $^3J = 7.1$ Hz, 2 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7.09 (d, $^3J = 12.5$ Hz, 1 H, $=\text{CHOH}-$), 11.53 (d, $^3J = 12.5$ Hz, 1 H, $=\text{CHOH}$).

^{13}C -NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 14.2 (q, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 15.1 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 27.5 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{)$, 61.4 (t, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 68.8 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{)$, 70.1 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.3 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 101.3 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{)$, 162.3 (d, $=\text{CHOH}$), 172.1 (s, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 161 (3) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3]^+$, 143 (38) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 117 (31) $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4]^+$, 115 (39) $[\text{M} - \text{C}_8\text{H}_{17}\text{O}_3]^+$, 73 (100) $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_5]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 277 (49) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 231 (60) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}]^+$, 143 (82) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 117 (100) $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4]^+$.

MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 299 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

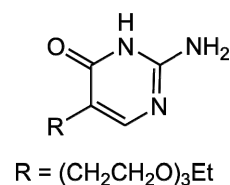
HRMS (ESI): $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_6 + \text{Na}^+$ ber. 299.1471, gef. 299.1475 (1.3 ppm).
 $\text{C}_{12}^{13}\text{CH}_{24}\text{O}_6 + \text{Na}^+$ ber. 300.1504, gef. 300.1508 (1.3 ppm).

8.9.6 2-Amino-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-4-(3H)-on (73)

1.38 g (5.00 mmol) 2-Formyl-5,8,11-trioxatridecansäureethylester (72)

wurden mit 450 mg (5.00 mmol) Guanidiniumcarbonat ($37 \cdot 0.5 \text{ H}_2\text{CO}_3$)

in 50 mL Ethanol suspendiert und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und der Rück-



stand wurde in 50 mL Dichlormethan/Wasser (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase dreimal mit je 25 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan/Ethanol (9:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.10$). Man erhielt einen farblosen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 1.10 g (81 %).

Schmelzbereich: 105.5 – 106.0 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421 (N-H), 2975, 2865 (C-H), 1664 (C=O), 1546, 1490, 1438, 1348, 1291, 1110 (C-O-C), 804, 602 cm^{-1} .

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 1.19 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.60 (t, $^3J = 6.6$ Hz, 2 H, Pym-5- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.53 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.57 – 3.67 (m, 10 H, $-\text{OCH}_2-$), 6.98 (br. s, 2 H, Pym-2- NH_2), 7.43 (br. s, 1 H, Pym-6-H).

Das NH-Proton in 2- oder 3-Position des Pyrimidins war aufgrund der Tautomerie der Guanidin-Einheit nicht zu beobachten.

^{13}C -NMR (125.8 MHz, CDCl_3): δ = 15.19 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 27.6 (t, Pym- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 69.6 (t, Pym- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 69.9 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.3 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.4 (t, $-\text{OCH}_2-$), 112.6 (br. s, Pym-5-C), 155.9 (s, Pym-2-C), 168.4 (br. s, Pym-4-C).

Das Pym-2-C war aufgrund der Tautomerie der Guanidin-Einheit nicht zu beobachten.

^{13}C -NMR (50.3 MHz, $\text{C}_2\text{D}_2\text{Cl}_4$, 343 K): δ = 14.9 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 26.8 (t, Pym- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 66.2 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 68.6 (t, Pym- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 69.4 (t, $-\text{OCH}_2-$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.2 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.3 (t, $-\text{OCH}_2-$), 114.8 (s, Pym-5-C), 137.3 (d, Pym-6-C), 154.2 (s, Pym-2-C), 166.1 (s, Pym-4-C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 271 (2) $[\text{M}]^+$, 154 (27) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 138 (48) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 137 (98) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3]^+$, 124 (100) $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_3]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 272 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 294 (15) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 272 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

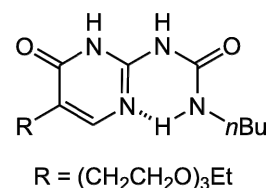
HRMS (ESI):

$\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}^+$	ber. 272.1610, gef. 271.1621 (4.0 ppm).
$\text{C}_{11}^{13}\text{CH}_{21}\text{O}_4 + \text{H}^+$	ber. 273.1644, gef. 273.1669 (9.2 ppm).

Elementaranalyse: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ (271.31) ber. C 53.12, H 7.80, N 15.49,
gef. C 53.18, H 8.07, N 15.34.

8.9.7 *N*-Butyl-*N'*-[5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-4-(3*H*)-on-2-yl]-harnstoff (74)

678 mg (2.50 mmol) 2-Amino-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-4-(3*H*)-on (73) wurden in 25 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst und bei 0 °C tropfenweise mit 743 mg (7.50 mmol, 835 μL) *n*-Butylisocyanat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde dann noch für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak.



wurde das Rohprodukt mit Dichlormethan/Ethanol (29:1) an Kieselgel chromatographiert (R_f = 0.07). Man erhielt einen farblosen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 834 mg (90 %).

Schmelzbereich: 192 – 193 °C.

IR (KBr): $\hat{\nu}$ = 2959, 2870 (C-H), 1695, 1666 (C=O), 1600, 1590, 1261, 1119 (C-O-C), 774, 742 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ = 0.94 (t, 3J = 7.4 Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.21 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.39 (sext., 3J = 7.4 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58 (quint, 3J = 7.4 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.65 (t, 3J = 6.0 Hz, 2 H, Pym-5- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 3.26 (td, 3J = 7.4 Hz, 3J = 5.4 Hz, 2 H, $-\text{NHCH}_2-$), 3.54 (q, 3J = 7.0 Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.67 (t, 3J = 6.0 Hz, 2 H, Pym-5- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 7.37 (d, 3J = 5.2 Hz, 1 H, Pym-6-*H*), 10.01 (br. t, 3J = 5.4 Hz, 1 H, $-\text{NHCH}_2-$), 11.79 (br. s, 1 H, $-\text{NHCONHCH}_2-$), 12.97 (br. d, 3J = 5.2 Hz, 1 H, Pym-1-*NH*).

$^{13}\text{C-NMR}$ (150.9 MHz, CDCl_3): δ = 13.8 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 15.1 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 20.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 27.7 (t, Pym- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 31.4 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.6 (t, $-\text{NHCH}_2-$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 68.8 (t, Pym- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$), 69.8 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.0 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.5 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 118.3 (s, Pym-5-C), 134.7 (d, Pym-6-C), 153.9 (s, Pym-2-C), 156.5 (s, $-\text{NHCONH}-$), 172.1 (s, Pym-4-C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 370 (4) $[\text{M}]^+$, 341 (3) $[\text{M} - \text{C}_2\text{H}_5]^+$, 327 (7) $[\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7]^+$, 298 (10) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 253 (53) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_2]^+$, 236 (60) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_3]^+$, 193 (13) $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{20}\text{O}_3]^+$, 180 (45) $[\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_3]^+$, 164 (100) $[\text{M} - \text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NO}_3]^+$, 137 (45) $[\text{M} - \text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{NO}_3]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 371 (4) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 298 (10) $[\text{M} - \text{C}_4\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 74 (100) $[\text{M} - \text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4]^+$.

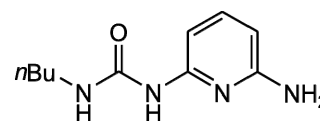
MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 763 (24) $[\text{M}_2 + \text{Na}]^+$, 741 (16) $[\text{M}_2 + \text{H}]^+$, 393 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$, 371 (30) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (ESI): $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}^+$ ber. 371.2294, gef. 371.2303 (2.4 ppm).
 $\text{C}_{16}^{13}\text{CH}_{30}\text{N}_4\text{O}_5 + \text{H}^+$ ber. 372.2328, gef. 372.2374 (−4.3 ppm).

Elementaranalyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$ (370.44) ber. C 55.12, H 8.16, N 15.12,
 gef. C 55.17, H 8.19, N 15.10.

8.10 Unsymmetrischer *N*-(6-Amino-2-pyridyl)-*N'*-(*n*-butyl)-harnstoff (76) als DDAD-Baustein

5.00 g (46.0 mmol) 2,6-Diaminopyridin (**2**) wurden in 250 mL wasserfreiem Toluol unter Schutzgasatmosphäre für 1 h bei 50 °C gerührt, bis eine klare Lösung erhalten wurde. Dann wur-



den 4.46 g (45.0 mmol, 5.01 mL) *n*-Butylisocyanat (**64**) zu der Lösung getropft, und die

Reaktionsmischung wurde für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und der Rückstand wurde mit Dichlormethan/Ethanol (9:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.50$) und anschließend aus Cyclohexan/Ethanol (2:1) umkristallisiert. Man erhielt einen braunen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 1.90 g (20 %), (Lit.⁴³: 29 %).

Schmelzbereich: 128.5 – 129.0 °C, (Lit.⁴³: 132 – 135 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3483, 3329, 3229$ (N-H), 3087, 2955, 2871 (C-H), 1676 (C=O), 1624, 1601, 1560, 1458, 1348, 1249, 1172, 790, 703, 542 cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.96$ (t, $^3J = 7.3$ Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.43 (sext, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.59 (quint, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 3.37 (td, $^3J = 7.3$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 2 H, -NHCH₂-), 4.34 (br. s, 2 H, Py-6-NH₂), 6.06 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, 1 H, Py-5-H), 6.16 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 0.6$ Hz, 1 H, Py-3-H), 7.32 (t, $^3J = 7.9$ Hz, 1 H, Py-4-H), 8.31 (br. s, 1 H, Py-2-NHCO-), 9.15 (t, $^3J = 5.8$ Hz, 1 H, -NHCH₂-).

¹³C-NMR (75.5 MHz, CDCl₃): $\delta = 13.8$ (1 C, -CH₂CH₂CH₃), 20.3 (1 C, -CH₂CH₂CH₃), 32.1 (1 C, -CH₂CH₂CH₃), 39.5 (1 C, -NHCH₂), 100.2 (1 C, Py-5-C)*, 100.9 (1 C, Py-3-C)*, 139.9 (1 C, Py-4-C), 152.4 (1 C, -NHCONH-), 156.0 (1 C, Py-2-C)*, 156.1 (1 C, Py-6-C)*.

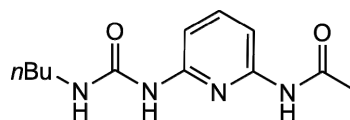
* Können vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 208 (14) [M]⁺, 109 (100) [M - C₅H₉NO]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 209 (100) [M + H]⁺.

8.11 Unsymmetrischer und acylierter *N*-(6-Acetylamino-2-pyridyl)-*N'*-(*n*-butyl)-harnstoff (78) als DDAD-Baustein

1.04 g (5.00 mmol) *N*-(6-Amino-2-pyridyl)-*N'*-(*n*-butyl)-harnstoff (76) wurden in 50 mL Dichlormethan gelöst und mit 607 mg (6.00 mmol, 832 μL) Triethylamin versetzt. Die



Mischung wurden auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit 393 mg (5.00 mmol, 357 μL) Acetylchlorid (77) versetzt und für 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde für 48 h stehen gelassen. Nach Zugabe von 25 mL Wasser wurden die Phasen getrennt,

und die wässrige Phase wurde viermal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde aus Toluol umkristallisiert. Man erhielt einen farblosen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 1.08 g (86 %).

Schmelzbereich: 157.0 – 158.0 °C, (Lit.⁴³: 158 – 160 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3254 (N-H), 2958, 2871 (C-H), 1674 (C=O), 1594, 1556, 1448, 1370, 1280, 1159, 798 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 0.91 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.31 (sext, ³J = 7.4 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.50 (quint, ³J = 7.4 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 2.10 (s, 3 H, Py-NHCOCH₃), 3.19 (td, ³J = 7.4 Hz, ³J = 5.8 Hz, 2 H, -NHCH₂-), 6.77 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, Py-5-H), 7.40 (d, ³J = 8.0 Hz, 1 H, Py-3-H), 7.58 (t, ³J = 8.0 Hz, 1 H, Py-4-H), 8.65 (br. t, ³J = 5.8 Hz, 1 H, -NHCH₂CH₂-), 9.06 (br. s, 1 H, Py-NHCONH-), 10.21 (br. s, 1 H, Py-NHCOCH₃).

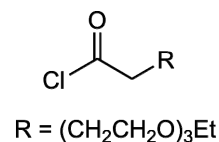
¹³C-NMR (125.8 MHz, [D₆]DMSO): δ = 13.8 (q, -CH₂CH₂CH₃), 19.6 (t, -CH₂CH₂CH₃), 24.3 (q, Py-NHCOCH₃), 32.0 (t, -CH₂CH₂CH₃), 38.9 (t, -NHCH₂-), 104.7 (d, Py-5-C)*, 105.9 (d, Py-3-C)*, 139.9 (d, Py-4-C), 149.3 (s, Py-2-C), 152.0 (s, -NHCONH-), 154.5 (s, Py-6-C), 168.8 (s, Py-NHCOCH₃).

* Können vertauscht sein.

8.12 Löslicher, unsymmetrischer und acylierter 6-Amino-2-pyridyl-harnstoff (81) als DDAD-Baustein

8.12.1 5,8,11-Trioxatridecansäurechlorid (80)

2.20 g (10.0 mmol) 5,8,11-Trioxatridecansäure (**69**) wurden in 50 mL wasserfreiem Dichlormethan und 0.5 mL Dimethylformamid gelöst. Nach Zugabe von 2.54 g (20.0 mmol, 1.72 mL) Oxalsäuredichlorid (**79**) wurde



die Mischung für 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittels und des überschüssigen Oxalsäuredichlorids i. Vak. wurde eine farblose, klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 2.39 g (100 %).

IR (Film): $\tilde{\nu}$ = 2973, 2923, 2869 (C-H), 1802 (C=O), 1444, 1350, 1247, 1115 (C-O-C), 961 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, 3J = 7.0 Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.97 (tt, 3J = 7.2 Hz, 3J = 5.9 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 3.03 (t, 3J = 7.2 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 3.52 (t, 3J = 5.9 Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 3.54 (q, 3J = 7.0 Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.58 – 3.68 (m, 8 H, $-\text{OCH}_2-$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 15.0 (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 25.2 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 43.9 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 66.6 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 68.9 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$), 69.7 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.2 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.5 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 173.7 (s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COCl}$).

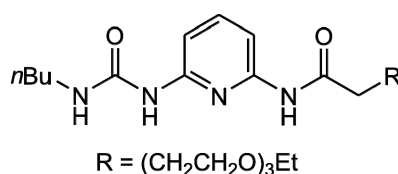
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 151 (12) $[\text{M}(^{37}\text{Cl}) - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 149 (33) $[\text{M}(^{35}\text{Cl}) - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 107 (17) $[\text{M}(^{37}\text{Cl}) - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 105 (53) $[\text{M}(^{35}\text{Cl}) - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 72 (100) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClO}_3]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 241 (4) $[\text{M}(^{37}\text{Cl})]^+$, 239 (13) $[\text{M}(^{35}\text{Cl})]^+$, 151 (7) $[\text{M}(^{37}\text{Cl}) - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 149 (23) $[\text{M}(^{35}\text{Cl}) - \text{C}_4\text{H}_9\text{O}_2]^+$, 117 (100) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_4\text{ClO}_2]^+$.

MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 261 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

8.12.2 *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-[6-(5,8,11-trioxatridecanoylamino)-2-pyridyl]-harnstoff (81)

1.25 g (6.00 mmol) *N*-(6-Amino-2-pyridyl)-*N'*-(*n*-butyl)-harnstoff (**76**) wurden in 50 mL Dichlormethan gelöst und mit 607 mg (6.00 mmol, 832 μL) Triethylamin versetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C abgekühlt und tropfenweise mit



1.19 g (5.00 mmol) 5,8,11-Trioxatridecansäurechlorid (**80**) versetzt und für 1 h bei 0 °C gerührt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung für 48 h stehen gelassen. Nach Zugabe von 25 mL Wasser wurden die Phasen getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 20 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Essigsäureethylester an Kieselgel chromatographiert (R_f = 0.28). Man erhielt ein farbloses, klares Harz.

Ausbeute: 1.87 g (91 %).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3261 (N-H), 2958, 2871 (C-H), 1676 (C=O), 1594, 1545, 1449, 1348, 1255, 1158, 1112 (C-O-C), 801 cm^{-1} .

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.19 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, -OCH₂CH₃), 1.41 (sext, ³J = 7.4 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.62 (quint, ³J = 7.4 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 2.01 (quint, ³J = 6.9 Hz, 2 H, -OCH₂CH₂CH₂CO-), 2.55 (t, ³J = 6.9 Hz, 2 H, -OCH₂CH₂CH₂CO-), 3.37 (td, ³J = 7.4 Hz, ³J = 6.1 Hz, 2 H, -NCH₂-), 3.51 (q, ³J = 7.0 Hz, 2 H, -OCH₂CH₃), 3.58 (t, ³J = 6.9 Hz, 2 H, -OCH₂CH₂CH₂CO-), 3.56 – 3.67 (m, 8 H, -OCH₂-), 6.53 (m, 1 H, Py-4-H), 7.56 (m, 2 H, Py-5-H, Py-3-H), 7.99 (br. s, 1 H, Ar-NHCOCH₂-), 8.41 (br. s, 1 H, Ar-NHCONHCH₂-), 8.83 (br. s, 1 H, Ar-NHCONHCH₂-).

¹H-NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ = 0.92 (t, ³J = 7.4 Hz, 3 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.18 (t, ³J = 7.0 Hz, 3 H, -OCH₂CH₃), 1.38 (sext, ³J = 7.4 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.58 (quint, ³J = 7.4 Hz, 2 H, -CH₂CH₂CH₃), 1.92 – 2.03 (m, 2 H, -OCH₂CH₂CH₂O-), 2.52 (t, ³J = 6.9 Hz, 2 H, -OCH₂CH₂CH₂CO-), 3.37 (td, ³J = 7.4 Hz, ³J = 5.2 Hz, 2 H, -NHCH₂-), 3.49 (q, ³J = 7.0 Hz, 2 H, -OCH₂CH₃), 3.52 – 3.63 (m, 10 H, -OCH₂-), 6.52 (t, ³J = 4.3 Hz, 1 H, Py-4-H), 7.56 (d, ³J = 4.3 Hz, 1 H, Py-5-H)*, 7.56 (d, ³J = 4.3 Hz, 1 H, Py-3-H)*, 7.82 (br. s, 1 H, Ar-NHCOCH₂-), 8.55 (br. s, 1 H, Ar-NHCONHCH₂-), 8.73 (br. t, ³J = 5.2 Hz, 1 H, Ar-NHCONHCH₂-).

* Können vertauscht sein.

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 13.9 (q, -CH₂CH₂CH₃), 15.1 (q, -OCH₂CH₃), 20.3 (t, -CH₂CH₂CH₃), 25.5 (t, -OCH₂CH₂CH₂CO-), 32.3 (t, -CH₂CH₂CH₃), 34.6 (t, -OCH₂CH₂CH₂CO-), 39.8 (t, -NHCH₂-), 66.7 (t, -OCH₂CH₃), 69.8 (t, -OCH₂-), 69.9 (t, -OCH₂-), 70.1 (t, -OCH₂-), 70.5 (t, -OCH₂-), 70.6 (t, -OCH₂CH₂CH₂CO-), 106.0 (d, Py-3-C)*, 106.8 (d, Py-5-C)*, 140.3 (d, Py-4-C), 148.8 (s, Py-2-C)[#], 151.8 (s, Ar-NHCONHCH₂-), 155.6 (s, Py-6-C)[#], 171.6 (s, Ar-NHCOCH₂-).

*/[#] Können vertauscht sein.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 410 (13) [M]⁺, 367 (13) [M – C₃H₇]⁺, 338 (10) [M – C₄H₁₀N]⁺, 293 (7) [M – C₆H₁₅NO]⁺, 250 (11) [M – C₉H₂₀O₂]⁺, 220 (35) [M – C₁₀H₂₂O₃]⁺, 204 (65) [M – C₁₀H₁₆N₄O]⁺, 177 (100) [M – C₁₃H₂₈O₃]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 411 (9) [M + H]⁺, 338 (31) [M – C₄H₁₀N]⁺, 74 (100) [M – C₁₆H₂₄N₄O₄]⁺.

MS (ESI, CHCl₃): m/z (%) = 843 (3) [M₂ + Na]⁺, 763 (24) [M₂ + Na]⁺, 433 (100) [M + Na]⁺.

HRMS (ESI): C₂₀H₃₄N₄O₅ + Na⁺ ber. 433.2427, gef. 433.2408 (–4.4 ppm).
C₁₉¹³CH₃₄N₄O₅ + Na⁺ ber. 434.2460, gef. 434.2419 (–9.4 ppm).

Elementaranalyse: C₂₀H₃₄N₄O₅ (410.51) ber. C 58.52, H 8.35, N 13.65,
gef. C 58.30, H 8.59, N 13.38.

8.13 Pyrimido[4,5-*b*]-naphthyridin-Derivat (92) als AADA-Baustein

8.13.1 2-Aminopyridin-3-carbaldehyd (86)

52.0 g (450 mmol) Ammoniumsulfamat (**85**) und 36.5 g (300 mmol) Nicotinsäureamid (**84**) wurden für 8 h auf 200 °C erhitzt. Der abgekühlte Feststoff wurde in 300 mL Wasser suspendiert und mit 40 mL konzentrierter Ammoniak-Lösung basifiziert. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wurde der Feststoff abfiltriert und dreimal mit je 80 mL Diethylether gewaschen. Der Feststoff wurde in 2 M Salzsäure gelöst und für 4 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert und neunmal mit je 80 mL Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Als Rohprodukt wurde ein gelber, kristalliner Feststoff erhalten.



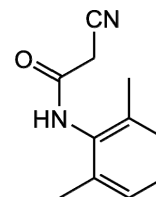
Ausbeute: 4.03 g (11 %), (Lit.⁴³: 11 %).

Schmelzbereich: 99.5 – 100.5 °C, (Lit.⁴³: 99 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.73 (dd, 1 H, 3J = 7.6 Hz, 3J = 4.7 Hz, Py-5-*H*), 7.57 (br. s, 2 H, Py-2-NH₂), 8.00 (dd, 1 H, 3J = 7.6 Hz, 3J = 7.0 Hz, Py-4-*H*), 8.24 (dd, 1 H, 3J = 4.7 Hz, Py-6-*H*), 9.81 (s, 1 H, Py-3-CHO).

8.13.2 *N*-(2,6-Dimethylphenyl)-cyanacetamid (89)

17.0 g (140 mmol, 17.3 mL) 2,6-Dimethylanilin (**88**) und 21.2 g (187 mmol) Cyanessigsäureethylester (**87**) wurden für 6 h auf 150 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung für 72 h bei 4 °C verwahrt. Der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt einen farblosen kristallinen Feststoff.



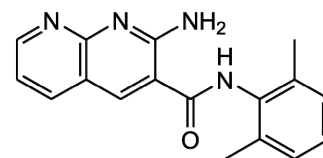
Ausbeute: 3.06 g (12 %), (Lit.⁴³: 21 %).

Schmelzbereich: 207.5 – 208.0 °C, (Lit.⁴³: 203 – 209 °C).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.15 (s, 6 H, Ar-2-CH₃, Ar-6-CH₃), 3.39 (s, 2 H, -COCH₂CN), 7.04 – 7.14 (m, 3 H, Ar-3-*H*, Ar-4-*H*, Ar-5-*H*), 9.96 (br. s, 1 H, Ar-1-NHCO-).

8.13.3 2-Amino-3-[*N*-(2,6-dimethylphenyl)-aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (90)

1.84 g (15.1 mmol) 2-Aminopyridin-3-carbaldehyd (86) wurden mit 2.88 g (15.3 mmol) *N*-(2,6-Dimethylphenyl)-cyanacetamid (89) in 100 mL wasserfreiem Ethanol suspendiert und mit 2 mL



Piperidin versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Reaktionsmischung für 18 h bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ verwahrt und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Man erhielt einen gelben, amorphen Feststoff.

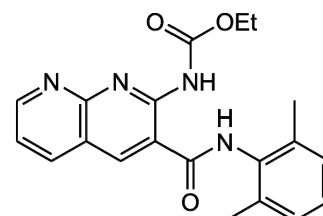
Ausbeute: 2.33 g (53 %), (Lit.⁴³: 54 %).

Schmelzbereich: $285 - 286\text{ }^{\circ}\text{C}$, (Lit.⁴³: $280 - 290\text{ }^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.24$ (s, 6 H, Ar-2- CH_3 , Ar-6- CH_3), 7.15 (br. s, 3 H, Ar-3- H , Ar-4- H , Ar-5- H), 7.27 (dd, $^3J = 7.9\text{ Hz}$, $^3J = 4.4\text{ Hz}$, 1 H, Naph-6- H), 7.39 (s, 2 H, Naph-2- NH_2), 8.23 (dd, $^3J = 7.9\text{ Hz}$, $^4J = 2.0\text{ Hz}$, 1 H, Naph-5- H), 8.69 (s, 1 H, Naph-4- H), 8.82 (dd, $^3J = 4.4\text{ Hz}$, $^4J = 2.0\text{ Hz}$, 1 H, Naph-7- H), 10.13 (br. s, 1 H, Ar-1- NHCO).

8.13.4 2-(Ethoxycarbonylamino)-3-[*N*-(2,6-dimethylphenyl)-aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (91)

1.64 g (5.61 mmol) 2-Amino-3-[*N*-(2,6-dimethylphenyl)-aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (90) wurden in 150 mL Pyridin gelöst und unter Schutzgasatmosphäre auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ abgekühlt und tropfenweise mit 12.2 g (112 mmol, 10.7 mL) Chlorameisensäureethylester (23) versetzt. Die Mischung wurde noch 4 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ und



anschließend 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und der Rückstand wurde mit 100 mL Dichlormethan/Wasser (1:1) aufgenommen. Nach Trennung der Phasen wurde die wässrige Phase noch dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan/Ethanol (39:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.50$). Man erhielt einen gelben, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 1.80 g (88 %), (Lit.⁴³: 72 %).

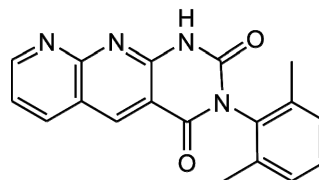
Schmelzbereich: $159 - 164\text{ }^{\circ}\text{C}$, (Lit.⁴³: $158 - 162\text{ }^{\circ}\text{C}$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.34$ (t, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 2.34 (s, 6 H, Ar-2- CH_3 , Ar-6- CH_3), 4.26 (q, $^3J = 7.1\text{ Hz}$, 2 H, $-\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 7.14 (br. s, 3 H, Ar-3- H ,

Ar-4-*H*, Ar-5-*H*), 7.39 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^3J = 4.7$ Hz, 1 H, Naph-6-*H*), 8.14 (dd, $^3J = 7.9$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H, Naph-5-*H*), 8.75 (dd, $^3J = 4.7$ Hz, $^4J = 1.7$ Hz, 1 H, Naph-7-*H*), 9.22 (s, 1 H, Naph-4-*H*), 12.63 (br. s, 1 H, Ar-1-NHCO-), 14.24 (br. s, 1 H, Naph-2-NHCOOEt).

8.13.5 3-(2,6-Dimethylphenyl)-pyrimido[4,5-*b*]-1,8-naphthyridin-2,4-(1*H*,3*H*)-dion (92)

100 mg (27.4 mmol) 2-(Ethoxycarbonylamino)-3-[*N*-(2,6-dimethylphenyl)-aminocarbonyl]-1,8-naphthyridin (91) wurden i. Vak. für 30 min auf 170 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Rohprodukt mit Dichlormethan/Essigsäureethylester (1:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.12$). Man erhielt einen farblosen, amorphen Feststoff.



Ausbeute: 61.2 mg (70 %), (Lit.⁴³: 73 %).

Schmelzbereich: 289.0 – 289.5 °C, (Lit.⁴³: 150 – 157 °C).

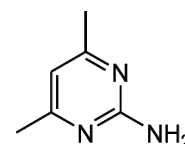
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.20$ (s, 6 H, Ar-2-CH₃, Ar-6-CH₃), 7.23 (d, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H, Ar-3-*H*)*, 7.23 (d, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar-5-*H*)*, 7.31 (dd, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 8.0$ Hz, 1 H, Ar-4-*H*), 7.55 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^3J = 4.5$ Hz, 1 H, Anth-7-*H*), 8.37 (dd, $^3J = 8.1$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, Anth-6-*H*), 9.14 (s, 1 H, Anth-5-*H*), 9.33 (dd, $^3J = 4.5$ Hz, $^4J = 1.8$ Hz, 1 H, Anth-8-*H*), 11.13 (br. s, 1 H, Anth-1-NH).

* Können vertauscht sein.

8.14 Sulfuran (100) als AAAA-Baustein

8.14.1 2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin (96)

Zu einer aus 1.15 g (50.0 mmol) Natrium in 125 mL wasserfreiem Ethanol bereiteten Natriumethanolat-Lösung wurden 4.78 g (50.0 mmol) Guanidiniumhydrochlorid (37·HCl) gegeben. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Natriumchlorid abfiltriert. Die Lösung wurde mit 5.00 g (50.0 mmol) Acetylaceton (95) in 25 mL wasserfreiem Ethanol versetzt und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Entfernen des Lösungsmittels i. Vak. wurde der Rückstand aus Cyclohexan/Essigsäureethylester (1:1) umkristallisiert. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff.



Ausbeute: 2.70 g (44 %).

Schmelzbereich: 153.5 – 154.0 °C, (Lit.¹¹¹: 153.0 – 154.0 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3421, 3308, 3187 (N-H), 1623, 1598, 1565, 1464, 1391, 1366, 1340, 1240, 1032, 952, 816, 793, 634, 546 cm⁻¹.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 2.29 (s, 6 H, Pym-4-CH₃, Pym-6-CH₃), 5.27 (br. s, 2 H, Pym-2-NH₂), 6.38 (s, 1 H, Pym-5-H).

¹³C-NMR (125.8 MHz, CDCl₃): δ = 23.7 (q, Pym-4-CH₃, Pym-6-CH₃), 110.5 (d, Pym-5-C), 162.8 (s, Pym-2-C), 167.8 (s, Pym-4-C, Pym-6-C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 123 (100) [M]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 124 (100) [M + H]⁺.

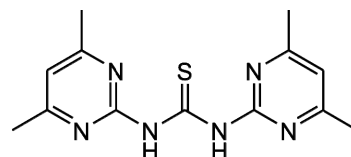
8.14.2 *N,N'*-Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-thioharnstoff (98)

Zu 2.46 g (20.0 mmol) 2-Amino-4,6-dimethyl-pyrimidin (**96**)

und 1.98 g (23.6 mmol) Natriumhydrogencarbonat in 40 mL

Acetonitril wurden 1.15 g (10.0 mmol, 767 μ L) Thiophosgen

(**97**) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h zum



Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung auf Eiswasser gegeben, und der ausgefallene Feststoff wurde abfiltriert. Man erhielt einen braunen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 1.69 g (59 %), (Lit.⁸⁶: 90 %).

Schmelzbereich: 214.5 – 215.0 °C, (Lit.⁸⁶: 231 – 232 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3448 (N-H), 3155 (C-H), 1608 (C=S), 1522, 1426, 1370, 1340, 1306, 1190, 1166, 848, 798, 710, 589, 562, 460 cm⁻¹.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.49 (br. s, 12 H, Pym-4-CH₃, Pym-6-CH₃, Pym'-4-CH₃, Pym'-6-CH₃), 6.80 (br. s, 2 H, Pym-5-H, Pym'-5-H), 8.73 (br. s, 1 H, -NH), 13.82 (br. s, 1 H, -NH).

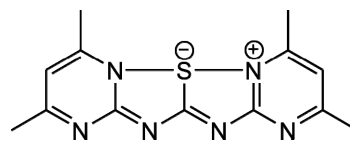
¹³C-NMR (175.8 MHz, CDCl₃): δ = 23.8 (q, Pym-4-CH₃, Pym-6-CH₃, Pym'-4-CH₃, Pym'-6-CH₃), 116.0 (d, Pym-5-C, Pym'-5-C), 157.2 (s, Pym-2-C, Pym'-2-C), 168.2 (s, Pym-4-C, Pym-6-C, Pym'-4-C, Pym'-6-C), 178.0 (s, C=S).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 288 (78) [M]⁺, 255 (44) [M – HS]⁺, 166 (37) [M – C₆H₈N₃]⁺, 123 (100) [M – C₇H₉N₃S]⁺.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 289 (100) [M + H]⁺.

8.14.3 2,4,8,10-Tetramethyl-6 λ^4 -pyrimido-[1,2:2,3]-[1,2,4]-thiadiazolo-[1,5:1,5][1,2,4]-thiadiazolo-[2,3:1,2]-pyrimidin (100)

Zu einer Lösung von 720 mg (2.50 mmol) 1,3-Bis(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)-thioharnstoff (**98**) in 50 mL wasserfreiem Dichlormethan wurden 351 mg (2.60 mmol, 210 μ L) Sulfurylchlorid (**99**) getropft. Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 930 mg (11.0 mmol) Natriumhydrogencarbonat zugegeben, und die Mischung wurde für weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernen des Lösungsmittel i. Vak. wurde das Rohprodukt mit Dichlormethan/Ethanol (9:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.15$). Man erhielt einen farblosen, amorphen Feststoff.



Ausbeute: 88.0 mg (31 %), (Lit.⁸⁶: 90 %).

Schmelzbereich: > 260 °C (Zersetzung), (Lit.⁸⁶: > 300 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3422$ (C-H), 1600 (C=S), 1550, 1498, 1430, 1374, 1343, 791, 565, 418 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.50$ (s, 6 H, Pym-6- CH_3 , Pym'-6- CH_3), 2.65 (s, 6 H, Pym-4- CH_3 , Pym'-4- CH_3), 6.58 (s, 2 H, -Pym-5- H , Pym'-5- H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 19.2$ (q, Pym-4- CH_3 , Pym'-4- CH_3), 24.3 (q, Pym-6- CH_3 , Pym'-6- CH_3), 111.7 (d, Pym-5-C, Pym'-5-C), 156.6 (s, Pym-4-C, Pym'-4-C), 159.7 (s, Pym-2-C, Pym'-2-C), 171.1 (s, Pym-6-C, Pym'-6-C), 171.4 (s, C=S).

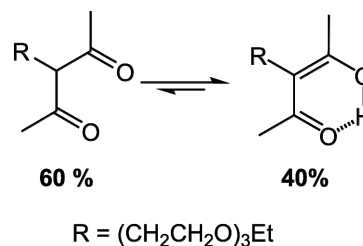
MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 286 (100) $[\text{M}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 287 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

8.15 Lösliches Sulfuran (107) als AAAA-Baustein

8.15.1 3-(3,6,9-Trioxaundecyl)-pentan-2,4-dion (102)

14.6 g (130 mmol) Kalium-*tert*-butanolat wurden in 100 mL Tetrahydrofuran suspendiert und auf 0 °C abgekühlt. In der Kälte wurde die Suspension erst mit einer Lösung aus 13.0 g (130 mmol) Acetylaceton (**95**) in 50 mL Tetrahydrofuran und dann mit einer Lösung aus 18.6 g (64.0 mmol) 1-Iod-3,6,9-trioxaundecan (**61**) in 50 mL Tetrahydrofuran versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Mischung mit 1 N Salzsäure angesäuert



und mit 200 mL Diethylether verdünnt. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 mL Diethylether extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (1:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.22$). Man erhielt eine klare, farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 8.10 g (47 %).

IR (Film): $\tilde{\nu} = 3519$ (O-H), 2868 (C-H), 1725, 1698 (C=O), 1605, 1423, 1358, 1283, 1248, 1115 (C-O-C), 848 cm^{-1} .

Keto-Form 60 %

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.13 (dt, $^3J = 6.9$ Hz, $^3J = 5.9$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 2.22 (s, 6 H, $-\text{COCH}_3$), 3.46 (t, $^3J = 5.9$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 3.53 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.57 – 3.67 (m, 8 H, $-\text{OCH}_2-$), 3.86 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.0$ (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 28.2 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 29.3 (q, $-\text{CH}(\text{COCH}_3)_2$), 65.4 (d, $-\text{CH}(\text{COCH}_3)_2$), 66.5 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 68.5 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$), 69.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.0 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.3 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.5 (t, $-\text{OCH}_2-$), 204.1 (s, $-\text{CH}(\text{COCH}_3)_2$).

Enol-Form 40 %

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.21$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 2.17 (s, 6 H, $-\text{C}(\text{=C}(\text{OH})\text{CH}_3)\text{COCH}_3$), 2.55 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C=}$), 3.47 (t, $^3J = 7.3$ Hz, 1 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C=}$), 3.53 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 3.57 – 3.67 (m, 8 H, $-\text{OCH}_2-$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (125.8 MHz, CDCl_3): $\delta = 15.0$ (q, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 23.0 (q, $-\text{C}(\text{=COHCH}_3)\text{COCH}_3$), 27.8 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C=}$), 66.5 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 69.6 (t, $-\text{OCH}_2-$), 68.59 (t, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{C=}$), 70.0 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.3 (t, $-\text{OCH}_2-$), 70.5 (t, $-\text{OCH}_2-$), 106.6 (s, $-\text{C}(\text{=COHCH}_3)\text{COCH}_3$), 191.6 (s, $-\text{C}(\text{=COHCH}_3)\text{COCH}_3$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 260 (2) $[\text{M}]^+$, 161 (6) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 127 (63) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$, 85 (100) $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{19}\text{O}_3]^+$, 73 (85) $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_4]^+$, 72 (90) $[\text{M} - \text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_4]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 261 (23) $[\text{M} + \text{H}]^+$, 127 (40) $[\text{M} - \text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_3]^+$.

GC (Optima, 1/30 m, TP: 70₅ $\xrightarrow{10}$ 250₂₀): $t_{\text{ret}} = 15.5$ min, Reinheit: 96 %.

MS (ESI, CHCl_3): m/z (%) = 283 (100) $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

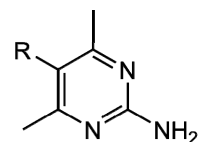
HRMS (ESI):

$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_5 + \text{Na}^+$	ber. 283.1521, gef. 283.1501 (−7.1 ppm).
$\text{C}_{12}^{13}\text{CH}_{24}\text{O}_5 + \text{Na}^+$	ber. 284.1555, gef. 284.1539 (−5.6 ppm).

Elementaranalyse: $C_{13}H_{24}O_5$ (260.33) ber. C 59.98, H 9.29,
 $C_{13}H_{24}O_5 \cdot 0.1 H_2O$ ber. C 59.56, H 9.31,
gef. C 59.56, H 9.52.

8.15.2 2-Amino-4,6-dimethyl-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin (105)

Zu einer aus 920 mg (40.0 mmol) Natrium und 100 mL wasserfreiem Ethanol bereiteten Natriumethanolat-Lösung wurden 3.82 g (40.0 mmol) Guanidiniumhydrochlorid (**37**·HCl) gegeben. Nach 15 min Rühren bei Raumtemperatur wurde das Natriumchlorid abfiltriert und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Der Rückstand wurde in 100 mL Tetrahydrofuran aufgenommen, mit 7.72 g (29.7 mmol) 3-(3,6,9-trioxaundecyl)-pentan-2,4-dion (**102**) versetzt und für 18 h zum Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und der Rückstand wurde mit 100 mL Dichlormethan/Wasser (1:1) aufgenommen. Die Phasen wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde dreimal mit je 50 mL Dichlormethan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase und die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt. Das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan/Ethanol (9:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.24$). Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff.



$R = (CH_2CH_2O)_3Et$

Ausbeute: 3.30 g (40 %).

Schmelzbereich: 34.3 – 34.8 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu} = 3346, 3192$ (N-H), 2869 (C-H), 1637, 1561 (C=C) 1466, 1388, 1240, 1111 (C-O-C), 798, 559 cm^{-1} .

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.21$ (t, $^3J = 7.0$ Hz, 3 H, $-OCH_2CH_3$), 2.36 (s, 6 H, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3), 2.83 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, Pym- CH_2CH_2O-), 3.52 (t, $^3J = 7.5$ Hz, 2 H, Pym- CH_2CH_2O-), 3.53 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 2 H, $-OCH_2CH_3$), 3.57 – 3.66 (m, 8 H, $-OCH_2-$), 5.24 (br. s, 2 H, Pym- NH_2).

^{13}C -NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 15.1$ (q, $-OCH_2CH_3$), 21.8 (q, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3), 28.1 (t, Pym- CH_2CH_2O-), 66.5 (t, $-OCH_2CH_3$), 69.7 (t, Pym- CH_2CH_2O-), 70.0 (t, $-OCH_2-$), 70.3 (t, $-OCH_2-$), 70.5 (t, $-OCH_2-$), 70.6 (t, $-OCH_2-$), 117.3 (s, Pym-5-C), 160.7 (s, Pym-2-C), 166.3 (s, Pym-4-C, Pym-6-C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 283 (2) $[M]^+$, 254 (6) $[M - C_2H_5]^+$, 238 (4) $[M - C_2H_5O]^+$, 166 (12) $[M - C_6H_{13}O_2]^+$, 150 (170) $[M - C_6H_{13}O_3]^+$, 136 (100) $[M - C_7H_{15}O_3]^+$, 117 (41) $[M - C_8H_{12}N_3O]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 284 (100) $[M + H]^+$, 254 (5) $[M - C_2H_5]^+$, 136 (17) $[M - C_7H_{15}O_3]^+$.

MS (ESI, $CHCl_3$): m/z (%) = 306 (8) $[M + Na]^+$, 284 (100) $[M + H]^+$.

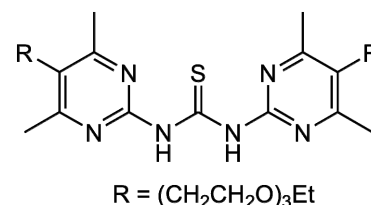
Elementaranalyse: $C_{14}H_{25}N_3O_3$ (283.37)

ber. C 59.34, H 8.89, N 14.83,

gef. C 59.28, H 9.18, N 14.89.

8.15.3 *N,N'*-Bis[4,6-dimethyl-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-2-yl]-thioharnstoff (106)

3.00 g (10.6 mmol) 2-Amino-4,6-dimethyl-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin (**105**) und 1.07 g (12.7 mmol) Natriumhydrogen-carbonat wurden in 50 mL Acetonitril suspendiert und mit 575 mg (5.00 mmol, 383 μ L) Thiophosgen (**97**) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde für 18 h zum Rückfluss



erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. entfernt, und das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan/Ethanol (19:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.31$). Man erhielt ein gelbes, klares Öl.

Ausbeute: 2.43 g (80 %).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3422 (N-H), 2961, 2867 (C-H), 1580 (C=S), 1540, 1438, 1370, 1295, 1112 (C-O-C), 791 cm^{-1} .

1H -NMR (600 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.20 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 6 H, $-OCH_2CH_3$), 2.54 (s, 12 H, Pym-4- CH_3 , Pym'-4- CH_3 , Pym-6- CH_3 , Pym'-6- CH_3), 2.93 (t, $^3J = 6.7$ Hz, 4 H, Pym- CH_2CH_2O -, Pym'- CH_2CH_2O -), 3.52 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H, $-OCH_2CH_3$), 3.55 – 3.64 (m, 20 H, $-OCH_2-$), 8.56 (br. s, 1 H, NH), 13.76 (br. s, 1 H, NH).

^{13}C -NMR (150.9 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.1 (q, $-OCH_2CH_3$), 22.3 (q, Pym-4- CH_3 , Pym-6- CH_3 , Pym'-4- CH_3 , Pym'-6- CH_3), 31.0 (t, Pym- CH_2CH_2O -), 66.6 (t, $-OCH_2CH_3$), 69.6 (t, Pym- CH_2CH_2O -), 79.8 (t, $-OCH_2-$), 70.5 (t, $-OCH_2-$), 70.6 (t, $-OCH_2-$), 70.7 (t, $-OCH_2-$), 155.1 (br. s, Pym-2-C, Pym'-2-C), 166.9 (br. s, Pym-4-C, Pym-6-C, Pym'-4-C, Pym'-6-C), 177.9 (s, C=S).

Die Signale für Pym-5-C und Pym'-5-C konnten nicht beobachtet werden.

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 457 (18) $[M - C_7H_{17}O_3]^+$, 136 (100) $[M - C_{23}H_{30}N_6O_3S]^+$.

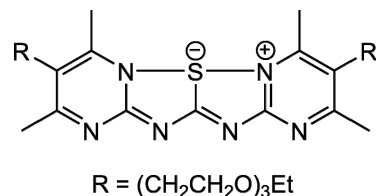
MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 326 (16) $[M - C_{13}H_{28}O_6]^+$, 284 (100) $[M - C_{16}H_{34}O_6]^+$, 135 (85) $[M - C_{23}H_{31}N_6O_3S]^+$.

MS (ESI, $CHCl_3$): m/z (%) = 631 (100) $[M + Na]^+$, 609 (30) $[M + H]^+$.

HRMS (ESI): $C_{29}H_{48}N_6O_6S + Na^+$ ber. 631.3254, gef. 631.3239 (−2.4 ppm).
 $C_{28}^{13}CH_{48}N_6O_6S + Na^+$ ber. 632.3287, gef. 632.3346 (9.3 ppm).

8.15.4 3,9-Bis(3,6,9-trioxaundecyl)-2,4,8,10-tetramethyl-6 λ^4 -pyrimido-[1,2:2,3]-[1,2,4]-thiadiazolo-[1,5:1,5][1,2,4]-thiadiazolo-[2,3:1,2]-pyrimidin (107)

1.83 g (3.00 mmol) *N,N'*-Bis(4,6-dimethyl-5-(3,6,9-trioxaundecyl)-pyrimidin-2-yl)-thioharnstoff (**106**) wurden in 50 mL wasserfreiem Dichlormethan gelöst, mit 418 mg (3.10 mmol, 251 μ L) Sulfurylchlorid versetzt und bei Raumtemperatur für 24 h gerührt. Dann wurden 260 mg (3.10 mmol)



Natriumhydrogencarbonat zugegeben, und die Mischung wurde für weitere 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und das Rohprodukt wurde mit Dichlormethan/Ethanol (19:1) an Kieselgel chromatographiert ($R_f = 0.16$). Das Produkt wurde aus Diethylether umkristallisiert, und man erhielt einen farblosen, amorphen Feststoff.

Ausbeute: 1.55 g (85 %).

Schmelzbereich: 167 – 168 °C.

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3448, 2991, 2866 (C-H), 1590 (C=S), 1535, 1505, 1438, 1376, 1326, 1255, 1112 (C-O-C), 1255, 791, 572 cm^{-1} .

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.17 (t, $^3J = 7.0$ Hz, 6 H, $-OCH_2CH_3$), 2.60 (s, 6 H, Pym-6- CH_3 , Pym'-6- CH_3), 2.73 (s, 6 H, Pym-4- CH_3 , Pym'-4- CH_3), 2.93 (t, $^3J = 6.9$ Hz, 4 H, Pym- CH_2CH_2O -), 3.51 (q, $^3J = 7.0$ Hz, 4 H, $-OCH_2CH_3$), 3.54 – 3.58 (m, 4 H, Pym- CH_2CH_2O -), 3.58 – 3.64 (m, 16 H, $-OCH_2$ -).

^{13}C -NMR (125.8 MHz, $CDCl_3$): δ = 15.2 (q, $-OCH_2CH_3$), 17.3 (q, Pym-4- CH_3 , Pym'-4- CH_3), 23.7 (q, Pym-6- CH_3 , Pym'-6- CH_3), 28.1 (t, Pym- CH_2CH_2O -), 66.6 (t, $-OCH_2CH_3$), 69.8 (t, Pym- CH_2CH_2O -), 70.0 (t, $-OCH_2$ -), 70.5 (t, $-OCH_2$ -), 70.6 (t, $-OCH_2$ -), 70.7 (t, $-OCH_2$ -), 118.8 (s, Pym-5-C, Pym'-5-C), 154.6 (s, Pym-4-C, Pym'-4-C), 158.6 (s, Pym-2-C, Pym'-2-C), 170.3 (s, C=S), 170.4 (s, Pym-6-C, Pym'-6-C).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 577 (1) $[M - C_2H_5]^+$, 545 (7) $[M - C_3H_9O]^+$, 457 (18) $[M - C_7H_{17}O_3]^+$, 136 (100) $[M - C_{23}H_{30}N_6O_3S]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 326 (16) $[M - C_{13}H_{28}O_6]^+$, 284 (100) $[M - C_{16}H_{34}O_6]^+$, 135 (85) $[M - C_{23}H_{31}N_6O_3S]^+$.

MS (ESI, $CHCl_3$): m/z (%) = 1235 (5) $[M_2 + Na]^+$, 629 (100) $[M + Na]^+$, 607 (15) $[M + H]^+$.

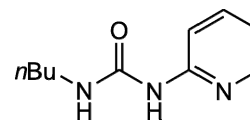
HRMS (ESI): $C_{29}H_{46}N_6O_6S + H^+$ ber. 607.3278, gef. 607.3252 (−4.3 ppm).

$C_{28}^{13}C H_{46}N_6O_6S + H^+$ ber. 608.3311, gef. 608.3302 (−1.5 ppm).

Elementaranalyse: $C_{29}H_{46}N_6O_6S$ (606.78) ber. C 57.40, H 7.64, N 13.85, S 5.28,
gef. C 57.17, H 7.86, N 13.79, S 5.15.

8.16 Unsymmetrischer *N*-(*n*-Butyl)-*N'*-(2-pyridyl)-harnstoff (108) als DDA-Baustein

5.00 g (53.1 mmol) 2-Aminopyridin (**22**) wurden in 30 mL wasserfreiem Toluol gelöst und unter Schutzgasatmosphäre mit 5.25 g (53.0 mmol, 5.90 mL) *n*-Butylisocyanat (**64**) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde



für 2 h zum Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i. Vak. entfernt, und der Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert. Man erhielt einen farblosen, kristallinen Feststoff.

Ausbeute: 2.91 g (28 %), (Lit.⁴³: 61 %).

Schmelzbereich: 85.3 – 85.8 °C, (Lit.⁴³: 81 – 82 °C).

IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3214 (N-H), 2954, 2923, 2828 (C-H), 1686 (C=O), 1587, 1560, 1482, 1414, 1370, 1307, 1244, 1151, 780, 735, 713, 654, 521, 481 cm^{-1} .

¹H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.97 (t, 3J = 7.3 Hz, 3 H, $-CH_2CH_2CH_3$), 1.44 (sext, 3J = 7.3 Hz, 2 H, $-CH_2CH_2CH_3$), 1.61 (quint, 3J = 7.3 Hz, 2 H, $-CH_2CH_2CH_3$), 3.40 (td, 3J = 7.3 Hz, 3J = 5.7 Hz, 2 H, $-NHCH_2CH_2-$), 6.84 (ddd, 3J = 5.1 Hz, 3J = 7.2 Hz, 4J = 0.8 Hz, 1 H, Py-5-*H*), 6.90 (td, 3J = 8.4 Hz, 4J = 0.8 Hz, 5J = 0.8 Hz, 1 H, Py-3-*H*), 7.57 (ddd, 3J = 8.4 Hz, 3J = 7.2 Hz, 4J = 1.9 Hz, 1 H, Py-4-*H*), 8.16 (ddd, 3J = 5.1 Hz, 4J = 1.9 Hz, 5J = 0.8 Hz, 1 H, Py-6-*H*), 9.15 (br. s, 1 H, $-NHCH_2-$), 9.37 (br. s, 1 H, Py-NHCO-).

^{13}C -NMR (75.5 MHz, CDCl_3): δ = 13.9 (q, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 20.3 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.1 (t, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.5 (t, $-\text{NHCH}_2-$), 112.1 (d, Py-5-C), 116.5 (d, Py-3-C), 138.1 (d, Py-4-C), 147.0 (d, Py-6-C), 153.7 (s, Py-2-C), 156.4 (s, $-\text{NHCONH}-$).

MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 193 (12) $[\text{M}]^+$, 94 (100) $[\text{M} - \text{C}_5\text{H}_9\text{NO}]^+$.

MS (CI, Isobutan): m/z (%) = 194 (100) $[\text{M} + \text{H}]^+$.

9 Messprotokolle der Wirt-Gast-Komplex-Untersuchungen

Der zuerst genannte Partner ist der Wirt H, der zweite der Gast G. Der Wirt wurde jeweils vorgelegt und der Gast wurde hinzugegeben. Alle angegebenen Assoziationskonstanten wurden in Chloroform bestimmt. Die Messtemperatur betrug sowohl bei den ^1H -NMR-Titrationsen als auch bei den ITC-Messungen 25 °C.

Für die ^1H -NMR-Titration sind in den Messprotokollen neben der Auflistung der Messwerte (Gastkonzentration gegen die Änderung der chemischen Verschiebung) die optimierten Parameter K_{ass} und $\Delta\delta_{\text{max}}$ angegeben, die durch nichtlineare Regression erhalten wurden (siehe Kapitel 4.1). Als Maß für die Güte der Kurvenanpassung ist der Wert R angegeben.

Für die ITC-Messungen sind die Wirt- und Gastkonzentrationen und die Parameter der Titration angegeben: Rührgeschwindigkeit, Reference Power und Anzahl der Zugaben. Außerdem sind die ermittelten Parameter der Assoziationskonstante K_{ass} und der Bindungsenthalpie ΔH angegeben (siehe Kapitel 4.2). Für die Optimierung der Parameter wurde jeweils eine Stöchiometrie von $N = 1$ angenommen, und aus der Assoziationskonstante K_{ass} und der Bindungsenthalpie ΔH wurden außerdem noch die Freie Bindungsenthalpie ΔG und die Entropie ΔS berechnet und angegeben. Für eine gute Auswertbarkeit der ITC-Messungen sollte der c -Wert möglichst groß sein (zwischen 10 und 500). Allerdings konnten die in dieser Arbeit durchgeführten ITC-Messungen in den meisten Fällen ohne Problem ausgewertet werden, obwohl der c -Wert in den meisten Fällen zwischen 1 und 2 lag.

9.1 DAAD•ADDA 11•25

¹H-NMR-Titration

Einwaage (**11**) = 1.0 mg, [**11**]₀ = 4.7 mM

Messung Nr.	[25] ₀ /mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N ⁸ -H)/ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N ¹ -H)/ppm
1	0.00	0.00	0.00
2	2.59	1.62	1.82
3	4.72	2.66	2.82
4	5.89	3.06	3.00
5	9.43	3.35	3.39
6	10.37	3.46	3.53
7	11.32	3.53	3.62
8	11.79	3.55	3.65
9	13.20	3.66	3.78
10	70.74	3.80	3.90
$\Delta\delta_{\text{max}}:$		3.90	4.06
$K_{\text{ass}}:$		$1.74 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$	$1.95 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$
$R:$		0.99679	0.99375

ITC-Messung

Titrations-Parameter	
Zelle (11)	0.5 mM
Spritze (25)	10 mM
Rührgeschwindigkeit	300 rpm
Reference Power	5 $\mu\text{cal} \cdot \text{s}^{-1}$
Zugaben	100 à 3 μL

Ergebnisse	
N	1.00
K_{ass}	$2.15 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$
ΔH	$-81.978 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
ΔS	$-0.211 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
c-Wert	1.1

9.2 DAAD•ADDA 19•25

¹H-NMR-Titration

Einwaage (**19**) = 1.8 mg, [**19**]₀ = 9.13 mM

Messung Nr.	[25] ₀ /mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H)/ppm
1	0.00	0.00
2	1.19	0.53
3	1.83	0.71
4	2.74	1.01
5	3.65	1.28
6	5.48	1.74
7	6.85	1.92
8	9.59	2.24
9	11.42	2.47
10	12.79	2.51
11	15.53	2.62
12	17.36	2.71
13	16.44	2.80
14	21.01	2.85
15	21.92	2.87
16	22.84	2.93
17	23.75	2.96
18	34.99	3.03
19	43.85	3.08
$\Delta\delta_{\text{max}}$:		3.08
K_{ass} :		$1.02 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$
R :		0.98604

ITC-Messung

Titrations-Parameter	
Zelle (19)	1.0 mM
Spritze (25)	18 mM
Rührgeschwindigkeit	300 rpm
Reference Power	$5 \mu\text{cal} \cdot \text{s}^{-1}$
Zugaben	100 à 3 μL

Ergebnisse	
N	1.00
K_{ass}	$2.04 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$
ΔH	$-36.513 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
ΔS	$-0.059 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
c -Wert	2.04

9.3 DAAD•ADDA 21•25

¹H-NMR-Titration

Einwaage (**21**) = 6.7 mg, [**21**]₀ = 41.0 mM

Messung Nr.	[25] ₀ /mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H)/ppm
1	0.00	0.00
2	2.05	0.09
3	3.28	0.13
4	4.10	0.17
5	10.25	0.34
6	12.30	0.42
7	22.55	0.60
8	32.80	0.76
9	45.09	0.94
10	61.49	1.10
11	88.14	1.35
12	102.49	1.46
13	114.79	1.60
14	209.08	1.70
15	258.27	1.79
16	266.47	1.87
17	409.95	1.87
$\Delta\delta_{\text{max}}:$		1.87
$K_{\text{ass}}:$		36 M ⁻¹
$R:$		0.99532

ITC-Messung

Titrations-Parameter		Ergebnisse
Zelle (21)	1.0 mM	keine Wärmetönung zu beobachten
Spritze (25)	18 mM	
Rührgeschwindigkeit	300 rpm	
Reference Power	5 $\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$	
Zugaben	100 à 3 μL	

9.4 DAAD•ADDA 11•29

¹H-NMR-Titration

Einwaage (**11**) = 6.5 mg, [**11**]₀ = 30.7 mM

Messung Nr.	[29] ₀ /mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H)/ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H)/ppm
1	0.00	0.00	0.00
2	1.53	0.03	0.05
3	7.66	0.21	0.22
4	10.73	0.32	0.33
5	13.79	0.44	0.45
6	21.46	0.61	0.62
7	32.19	0.86	0.87
8	42.91	1.07	1.08
9	47.51	1.16	1.17
10	78.16	1.51	1.52
11	114.95	1.80	1.87
12	199.24	2.10	2.26
13	306.53	2.06	2.21
14	536.43	2.18	2.37
15	720.34	2.26	2.47
$\Delta\delta_{\text{max}}$:		2.26	2.47
K_{ass} :		29 M ⁻¹	24 M ⁻¹
R :		0.99668	0.99670

ITC-Messung

Titrations-Parameter	
Zelle (11)	0.5 mM
Spritze (29)	10 mM
Rührgeschwindigkeit	300 rpm
Reference Power	5 $\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$
Zugaben	100 à 3 μL

Ergebnisse
keine Auswertung der Daten möglich

9.5 DAAD•ADDA 11•65

¹H-NMR-Titration

Einwaage (**11**) = 2.7 mg, [**11**]₀ = 12.7 mM

Messung Nr.	[65] ₀ /mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H)/ppm
1	0.00	0.00
2	1.53	0.23
3	5.09	0.41
4	7.00	0.54
5	14.64	1.56
6	19.74	1.55
7	24.96	1.70
8	30.56	2.01
9	48.38	2.04
$\Delta\delta_{\text{max}}:$		2.04
$K_{\text{ass}}:$		860 M ⁻¹
$R:$		0.98387

ITC-Messung

Titrations-Parameter	
Zelle (11)	1.0 mM
Spritze (65)	18 mM
Rührgeschwindigkeit	300 rpm
Reference Power	5 $\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$
Zugaben	100 à 3 μL

Ergebnisse	
N	1.00
K_{ass}	$1.41\cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$
ΔH	$-29.358 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
ΔS	$-0.038 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
c-Wert	1.4

9.6 DAAD•ADDA 11•74

¹H-NMR-TitrationEinwaage (**11**) = 4.7 mg, [**11**]₀ = 22.2 mM

Messung Nr.	[74] ₀ /mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H)/ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H)/ppm
1	0.00	0.00	0.00
2	5.10	0.77	0.86
3	8.87	1.34	1.50
4	13.74	1.95	2.10
5	16.62	2.59	2.70
6	20.39	3.15	3.20
7	24.82	3.40	3.45
8	27.93	3.45	3.50
9	34.58	3.45	3.50
10	38.79	3.48	3.53
11	46.55	3.50	3.54
12	63.17	3.52	3.55
13	90.87	3.53	3.56
14	119.69	3.54	3.57
15	170.67	3.55	3.58
$\Delta\delta_{\text{max}}$:		3.55	3.58
K_{ass} :		$8.46 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$	$1.29 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$
R :		0.99735	0.99868

ITC-Messung

Titrations-Parameter	
Zelle (11)	0.5 mM
Spritze (74)	10 mM
Rührgeschwindigkeit	300 rpm
Reference Power	$5 \mu\text{cal} \cdot \text{s}^{-1}$
Zugaben	100 à 3 μL

Ergebnisse	
N	1.0
K_{ass}	$3.62 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$
ΔH	$-41.462 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$
ΔS	$-0.052 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$
c -Wert	18.1

9.7 DDAD•AADA 81•92

¹H-NMR-Titration

Einwaage (**92**) = 3.4 mg, [**92**]₀ = 13.8 mM

Messung Nr.	[81] ₀ /mM	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H)/ppm	$\Delta\delta_{\text{obs}}$ (N-H)/ppm
1	0.00	0.00	0.00
2	1.79	0.10	0.16
3	2.76	0.21	0.16
4	5.52	0.51	0.27
5	5.94	0.62	0.27
6	9.25	0.74	0.21
7	11.32	0.86	0.20
8	13.80	0.96	0.17
9	16.56	1.06	0.15
10	17.95	1.16	0.22
11	19.74	1.25	0.30
12	25.26	1.33	0.27
13	35.89	1.38	0.67
14	59.77	1.42	0.94
$\Delta\delta_{\text{max}}$:		1.42	0.94
K_{ass} :		872 M ⁻¹	645 M ⁻¹
R :		0.99093	0.98608

ITC-Messung

Titrations-Parameter		Ergebnisse	
Zelle (92)	2.0 mM	N	1.00
Spritze (81)	40 mM	K_{ass}	1120 M ⁻¹
Rührgeschwindigkeit	300 rpm	ΔH	-6.737 kJ·mol ⁻¹
Reference Power	5 $\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$	ΔS	-0.036 kJ·mol ⁻¹ ·K ⁻¹
Zugaben	100 à 3 μL	c -Wert	2.2

9.8 DDA•AADA 108•92**ITC-Messung**

Titrations-Parameter	
Zelle (92)	2.0 mM
Spritze (78)	40 mM
Rührgeschwindigkeit	300 rpm
Reference Power	5 $\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$
Zugaben	100 à 3 μL

Ergebnisse	
N	1.00
K_{ass}	613 M^{-1}
ΔH	$-68.831 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
ΔS	$-0.178 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
c-Wert	1.2

9.9 DDAD•AADA 76•92**ITC-Messung**

Titrations-Parameter	
Zelle (92)	2.0 mM
Spritze (78)	40 mM
Rührgeschwindigkeit	300 rpm
Reference Power	5 $\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$
Zugaben	100 à 3 μL

Ergebnisse	
N	1.00
K_{ass}	400 M^{-1}
ΔH	$-46.474 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
ΔS	$-0.106 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
c-Wert	0.8

9.10 DDA•AADA 108•92**ITC-Messung**

Titrations-Parameter	
Zelle (92)	2.0 mM
Spritze (78)	40 mM
Rührgeschwindigkeit	300 rpm
Reference Power	5 $\mu\text{cal}\cdot\text{s}^{-1}$
Zugaben	100 à 3 μL

Ergebnisse	
N	1.00
K_{ass}	645 M^{-1}
ΔH	$-98.725 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$
ΔS	$-0.277 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$
c-Wert	1.3

9.11 DDAD•AADA (19+H⁺)•92

¹H-NMR-Titration

Einwaage (**19**) = 4.0 mg, (*p*-TsOH) = 2.0 mg, [(**19**+H⁺)]₀ = 20.3 mM

Messung Nr.	[92] ₀ /mM	Δδ _{obs} (N-H) /ppm
1	0.00	0.00
2	3.27	0.03
3	5.03	0.06
4	11.06	0.07
5	17.59	0.08
6	28.15	0.09
7	35.18	0.10
8	45.24	0.11
9	58.81	0.12
Δδ _{max} :		0.12
K _{ass} :		442 M ⁻¹
R:		0.85634

ITC-Messung

Titrations-Parameter		Ergebnisse
Zelle (92)	1.0 mM	keine Wärmetönung zu beobachten
Spritze (78)	18 mM	
Rührgeschwindigkeit	300 rpm	
Reference Power	5 μcal·s ⁻¹	
Zugaben	100 à 3 μL	

9.12 AAAA•DDDD 107•(81+H⁺)

¹H-NMR-Titration

Einwaage: (81) = 2.8 mg, (*p*-TsOH) = 1.2 mg, [81+H⁺]₀ = 11.4 mM

Messung Nr.	[107] ₀ /mM	Δδ _{obs} (N-H)/ppm
1	0.00	0.00
2	2.27	0.16
3	3.41	0.27
4	6.25	0.38
5	8.53	0.44
6	10.23	0.50
7	12.50	0.56
8	15.92	0.60
9	17.05	0.63
10	20.46	0.66
11	25.01	0.70
12	36.38	0.77
Δδ _{max} :		0.80
K _{ass} :		525 M ⁻¹
R:		0.98346

ITC-Messung

Titrations-Parameter	
Zelle (92)	0.5 mM
Spritze (78)	10 mM
Rührgeschwindigkeit	300 rpm
Reference Power	5 μcal·s ⁻¹
Zugaben	100 à 3 μL

Ergebnisse
keine Wärmetönung zu beobachten

10 Literaturverzeichnis

- ¹ J. W. Steed, J. L. Atwood, *Supramolecular Chemistry*, J. Wiley & Sons Ltd., Chichester, **2000**.
- ² J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry*, VCH, Weinheim, **1995**.
- ³ C. J. Pedersen, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1053–1059; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1021–1027.
- ⁴ J.-M. Lehn, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 91–116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 89–112.
- ⁵ D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 1041–1052; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 1009–1020.
- ⁶ D. S. Lawrence, T. Jiang, M. Levett, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2229–2260.
- ⁷ C. J. Pedersen, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017–7036.
- ⁸ G. M. Sheldrick, P. G. Jones, O. Kennard, D. H. Williams, G. A. Smith, *Nature (London)* **1978**, *271*, 223–225.
- ⁹ C. M. Harris, T. M. Harris, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4293–4295.
- ¹⁰ R. E. Gillard, F. M. Raymo, J. F. Stoddart, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1933–1940.
- ¹¹ D. Philp, J. F. Stoddart, *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 1242–1286; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1154–1196.
- ¹² W. Nernst, *Z. Phys. Chem.* **1892**, *8*, 110–139.
- ¹³ A. Werner, *Liebigs Ann. Chem.* **1902**, *322*, 261–296.
- ¹⁴ M. L. Huggins, *J. Org. Chem.* **1936**, *1*, 407–456.
- ¹⁵ L. Pauling, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1928**, *14*, 359–362.
- ¹⁶ L. J. Prins, P. Timmerman, D. N. Reinhoudt, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2446–2492; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382–2426.
- ¹⁷ P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, 2. Aufl., VCH, Weinheim, **1996**, 722–727.
- ¹⁸ C. B. Aakeröy, *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, New York, Marcel Dekker Inc., **2004**, 1379–1386.
- ¹⁹ P. G. Wenthold, R. R. Squires, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 2002–2005.
- ²⁰ S. A. Harrell, D. H. McDaniel, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4497.
- ²¹ G. R. Desiraju, *Encyclopedia of Supramolecular Chemistry*, New York, Marcel Dekker Inc., **2004**, 658–665.
- ²² R. Konrat, M. Tollinger, G. Kontaxis, B. Kräutler, *Monatsh. Chem.* **1999**, *130*, 961–982.

- ²³ S. Scheiner, *Hydrogen Bonding: A Theoretical Perspective*, Oxford University Press, New York, **1997**.
- ²⁴ C. A. Schalley, *Int. J. Mass Spectrom.* **2000**, *194*, 11–39.
- ²⁵ P. Timmerman, K. A. Jolliffe, M. Crego Calama, J.-L. Weidmann, L. J. Prins, F. Cardullo, B. H. M. Snellink-Ruël, R. H. Fokkens, N. M. M. Nibbering, S. Shinkai, D. N. Reinhoudt, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4104–4115.
- ²⁶ J. Taubitz, U. Lüning, J. Grotemeyer, *Chem. Commun.* **2004**, 2400–2401.
- ²⁷ J. D. Watson, F. H. C. Crick, *Nature* **1953**, *171*, 737–738.
- ²⁸ J. H. Miller, H. M. Sobell, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1966**, *55*, 1201–1205.
- ²⁹ F. B. Howard, J. Frazier, M. N. Lipsett, H. T. Miles, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1964**, *17*, 93–101.
- ³⁰ S. C. Zimmermann, P. Schmitt, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10769–10770.
- ³¹ G. Felsenfeld, D. R. Davies, A. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2023–2024.
- ³² K. Hoogsteen, *Acta Crystallogr.* **1959**, *12*, 822–823.
- ³³ M. M. Conn, J. Rebek, Jr., *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1647–1668.
- ³⁴ M. M. Davies, G. B. B. M. Sutherland, *J. Chem. Phys.* **1938**, *6*, 755–766.
- ³⁵ J. Karle, L. O. Brockway, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 574–584.
- ³⁶ R. E. Jones, E. H. Templeton, *Acta Cryst.* **1958**, *11*, 484–487.
- ³⁷ T. W. Bell, J. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3673–3674.
- ³⁸ S. C. Zimmerman, P. S. Corbin, *Struct. Bond.* **2000**, *96*, 63–94.
- ³⁹ T. J. Murray, S. C. Zimmerman, S. V. Kolotuchin, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 635–648.
- ⁴⁰ C. Kühl, *Dissertation*, Universität Kiel, **1998**.
- ⁴¹ U. Lüning, C. Kühl, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5735–5738.
- ⁴² U. Lüning, C. Kühl, A. Uphoff, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4063–4070.
- ⁴³ S. Brammer, *Dissertation*, Universität Kiel, **2001**.
- ⁴⁴ S. Brammer, U. Lüning, C. Kühl, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 4054–4062.
- ⁴⁵ F. H. Beijer, H. Kooijman, A. L. Spek, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 79–82; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 75–78.
- ⁴⁶ F. H. Beijer, H. Kooijman, A. L. Spek, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6761–6769.
- ⁴⁷ P. S. Corbin, S. C. Zimmerman, P. A. Thiessen, N. A. Hawryluk, T. J. Murray, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10475–10488.
- ⁴⁸ M. F. Mayer, S. Nakashima, S. C. Zimmerman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3005–3008.

- ⁴⁹ S.-K. Chang, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1318–1319.
- ⁵⁰ S.-K. Chang, D. Van Engen, E. Fan, A. D. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7640–7645.
- ⁵¹ J. M. Pollino, M. Weck, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 193–207.
- ⁵² L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071–4097.
- ⁵³ T. Gulik-Krzywicki, C. Fouquey, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, *90*, 163–167.
- ⁵⁴ G. B. W. L. Ligthart, H. Ohkawa, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 810–811.
- ⁵⁵ P. Zhu, H. Kang, A. Facchetti, G. Evmenenko, P. Dutta, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11496–11497.
- ⁵⁶ Y. Ma, S. V. Kolotuchin, S. C. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13757–13769.
- ⁵⁷ B. J. B. Folmer, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2093–2094.
- ⁵⁸ O. A. Scherman, G. B. W. L. Ligthart, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2126–2130; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2072–2076.
- ⁵⁹ E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1519–1521.
- ⁶⁰ S. Fullam, S. N. Rao, D. Fitzmaurice, *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104*, 6164–6173.
- ⁶¹ Y. Kido, H. Fujihara, *Chemistry Letters* **2006**, *35*, 1260–1261.
- ⁶² H. Sun, A. E. Kaifer, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3845–3848.
- ⁶³ A. Dirksen, U. Hahn, F. Schwanke, M. Nieger, J. N. H. Reek, F. Vögtle, L. De Cola, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2036–2047.
- ⁶⁴ V. Berl, M. Schmutz, M. J. Krische, R. G. Khoury, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 1227–1244.
- ⁶⁵ K. Hager, A. Franz, A. Hirsch, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2663–2679.
- ⁶⁶ K. Maurer, K. Hager, A. Hirsch, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3338–3347.
- ⁶⁷ A. Franz, W. Bauer, A. Hirsch, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 1588–1592; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1564–1567.
- ⁶⁸ W. L. Jorgensen, J. Pranata, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2008–2010.
- ⁶⁹ J. Pranata, S. G. Wierschke, W. L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2810–2819.
- ⁷⁰ J. Sartorius, H.-J. Schneider, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1446–1452.
- ⁷¹ D. J. Cram, *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 1041–1060; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1039–1055.

- ⁷² R. P. Sijbesma, F. H. Beijer, L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, J. H. K. K. Hirschberg, R. F. M. Lange, J. K. L. Lowe, E. W. Meijer, *Science* **1997**, 278, 1601–1604.
- ⁷³ X. Zhao, X.-Z. Wang, X.-K. Jiang, Y.-Q. Chen, Z.-T. Li, G.-J. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15128–15139.
- ⁷⁴ P. Strazewski, C. Tamm, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 37–59; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 36–57.
- ⁷⁵ J. Taubitz, *Diplomarbeit*, Universität Kiel, **2004**.
- ⁷⁶ J. Grotemeyer, U. Boesl, K. Walter, E. W. Schlag, *Org. Mass Spectrom.* **1986**, 21, 645–653.
- ⁷⁷ J. Grotemeyer, U. Boesl, K. Walter, E. W. Schlag, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4233–4234.
- ⁷⁸ T. Krüger, C. Bruhn, D. Steinborn, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2513–2516.
- ⁷⁹ K. H. Haushalter, J. Lau, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8891–8896.
- ⁸⁰ E. E. Fenlon, T. J. Murray, M. H. Baloga, S. C. Zimmerman, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6625–6628.
- ⁸¹ P. Friedländer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, 16, 1833–1839.
- ⁸² R. P. Thummel, *Synlett* **1992**, 1–12.
- ⁸³ T. L. Stuk, B. K. Assink, R. C. Bates, Jr., D. T. Erdman, V. Fedij, S. M. Jennings, J. A. Lassig, R. J. Smith, T. L. Smith, *Org. Proc. Res. & Dev.* **2003**, 7, 851–855.
- ⁸⁴ G. R. Newkome, S. J. Garbis, V. K. Majestic, F. R. Fronczek, G. Chiari, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 833–839.
- ⁸⁵ M. Bolte, C. Kühn, U. Lüning, *Acta Cryst.* **2001**, E57, o502–o504.
- ⁸⁶ K. Ohkata, M. Ohsugi, K. Yamamoto, M. Ohsawa, K. Akiba, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6355–6369.
- ⁸⁷ L. V. Sudah, D. N. Sathyanarayana, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1986**, 1647–1650.
- ⁸⁸ T. L. Little, S. E. Webber, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7299–7305.
- ⁸⁹ H. G. O. Becker, G. Domschke, E. Fanghänel, M. Fischer, K. Gewalt, R. Mayer, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schwetlick, W. Berger, J. Faust, F. Gentz, R. Gluch, K. Müller, K. Schollberg, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum*, 20. Aufl., VCH, Weinheim, **1999**, 568.
- ⁹⁰ R. Greenhalgh, R. B. Bannard, *Can. J. Chem.* **1959**, 37, 1810–1812.
- ⁹¹ F. Bellouard, F. Chuburu, J.-J. Yaouanc, H. Handel, Y. Le Mest, *Eur. J. Chem.* **1999**, 3257–3261.
- ⁹² A. Arrieta, I. Ganboa, C. Palomo, *Synth. Commun.* **1984**, 14, 939–945.

- ⁹³ C. W. Zapf, M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10092–10097.
- ⁹⁴ J. Izdebski, D. Pawlak, *Synthesis* **1989**, 423–425.
- ⁹⁵ H. G. O. Becker, G. Domschke, E. Fanghänel, M. Fischer, K. Gewald, R. Mayer, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schwetlick, W. Berger, J. Faust, F. Gentz, R. Gluch, K. Müller, K. Schollberg, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum*, 20. Aufl., VCH, Weinheim, **1999**, 563–564.
- ⁹⁶ C. W. Tasker, C. B. Purves, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 1017–1023.
- ⁹⁷ H. G. O. Becker, G. Domschke, E. Fanghänel, M. Fischer, K. Gewald, R. Mayer, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schwetlick, W. Berger, J. Faust, F. Gentz, R. Gluch, K. Müller, K. Schollberg, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum*, 20. Aufl., VCH, Weinheim, **1999**, 456.
- ⁹⁸ H. G. O. Becker, G. Domschke, E. Fanghänel, M. Fischer, K. Gewald, R. Mayer, D. Pavel, H. Schmidt, K. Schwetlick, W. Berger, J. Faust, F. Gentz, R. Gluch, K. Müller, K. Schollberg, E. Seiler, G. Zeppenfeld, *Organikum*, 20. Aufl., VCH, Weinheim, **1999**, 441–443.
- ⁹⁹ H. Beyer, W. Walter, *Lehrbuch der Organischen Chemie*, S. Hirzel Verlag, Stuttgart, Leipzig, **1998**, 343.
- ¹⁰⁰ alle ¹H-NMR-Titrationsen wurden am 500-MHz-Spektrometer durchgeführt.
- ¹⁰¹ Benutzerhandbuch des Mikrokalorimeters der Fa. MicroCal.
- ¹⁰² F. G. Bordwell, G.-Z. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8398–8401.
- ¹⁰³ F. G. Bordwell, D. J. Algrim, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2964–2968.
- ¹⁰⁴ P. K. Baruah, R. Gonnade, U. D. Phalgune, G. J. Sanjayan, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6461–6467.
- ¹⁰⁵ J. R. Quinn, S. C. Zimmerman, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1649–1652.
- ¹⁰⁶ F. P. Schmidtchen, *Coordination Chemistry Reviews* **2006**, 250, 2918–2928.
- ¹⁰⁷ M. Haj-Zaroubi, F. P. Schmidtchen, *Chem. Phys. Chem.* **2005**, 6, 1181–1186.
- ¹⁰⁸ F. P. Schmidtchen, *Top. Curr. Chem.* **2005**, 255, 1–29.
- ¹⁰⁹ J. L. Sessler, D. E. Gross, W.-S. Cho, V. M. Lynch, F. P. Schmidtchen, G. W. Bates, M. E. Light, P. A. Gale, *J. Am. Chem. Soc.* **2006** 128, 12281–12288.
- ¹¹⁰ nach einer persönlich Mitteilung von F. Schmidtchen:
- Lieber Herr Taubitz, ich habe meine letzten Publikationen noch einmal durchgesehen und festgestellt, dass da eine konkrete Diskussion des von Ihnen gewünschten Sachverhalts nicht vorhanden ist. Ich erinnere mich auch dunkel, dass ich irgendwann in den letzten Jahren eine entsprechende Passage auf Intervention eines Gutachters hin wieder herausgestrichen habe. Dieser Gutachter war der Meinung, dass das von Ihnen angesprochene Problem gar keines sei und die supramolekularen Chemiker sich des Unterschieds wohl bewusst sind. Meine Auffassung und Erfahrung ist eine andere. Um Ihnen dennoch Hilfestellung zu geben, habe ich hier einerseits die reprints von 4 einschlägigen Arbeiten beigelegt, die die Problematik mindestens am Rande behandeln. Ein Vergleich von NMR und ITC ist für den konkreten Fall von*

Calixpyrrol in der jüngsten JACS Arbeit zu finden. Zum Anderen mag Ihnen folgende Überlegung helfen: In der NMR-Analytik wird in der Regel ein Signal des Wirts oder Gasts als Sonde der Komplexierung genutzt. Wenn nun eine Bindung des Gastes an den Wirt auftritt, die dieses Signal unverändert lässt, bleibt diese Komplexierung unerkannt, obwohl sie de facto stattfindet. Die ITC dagegen ist als Methode wesentlich unspezifischer und registriert fast alles, was an Wechselwirkungen im supramolekularen Geschehen vorkommt. Sie würde also auch die von der NMR Messung ignorierte Bindung erfassen. Die ITC ist also globaler und berichtet auch von Bindungsereignissen, die gemeinhin von den Chemikern nicht beachtet werden, weil sie zu sehr auf die „spezifische“ Bindung schauen. Wer einen Rezeptor verbessern will, muss sich vor allem aber gerade die Reaktionskanäle (Wirt-Gast Bindungsweisen) vornehmen, auf denen das untersuchte System der gewünschten Interaktion entkommen kann. Ich habe den Verdacht, dass unser Fortschritt im molekularen Design deutlich zügiger wäre, wenn wir nicht so scheuklappenmäßig auf das lauern würden, was sich unmittelbar in eine 1:1 Assoziationskonstante fassen lässt. Viele künstliche Wirte sind in ihrem Bindungsverhalten deutlich komplexer als es das schöne alte Schlüssel-Schloss-Prinzip beschreibt. Wir lernen das gerade am Calixpyrrol, wo wir den Nestor dieser Zunft inzwischen auf unserer Seite haben. Merke: Verständnisfortschritte macht man nur da, wo eine präzise Messung mit dem Standardmodell NICHT übereinstimmt! Mit besten Grüßen und der Hoffnung Ihren Denkprozess unterstützt zu haben, F. P. Schmidchen

- ¹¹¹ R. C. Weast, *Handbook of Chemistry and Physics*, CRC-Press, 67th Edition, **1986–1987**, C-466.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Jörg Taubitz
Geburtstag: 03. November 1977
Geburtsort: Kiel
Adresse: Narvikstraße 214, 24109 Kiel
Nationalität: deutsch

Ausbildung

April 1999 – März 2001 Chemiestudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
April 2001 – September 2001 Chemiestudium an der Universität Köln
Oktober 2001 – Februar 2004 Chemiestudium an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
15. März 2004 Diplomarbeit bei Prof. Dr. U. Lüning und

Prof. Dr. J. Grotemeyer:

Titel: Über vier Wasserstoffbrückenbindungen gebundene Wirt-Gast-Komplexe. Massenspektrometrische Untersuchungen und Synthesen zur Verbesserung der molekularen Erkennung“

Seit April 2004 Dissertation unter Anleitung von Prof. Dr. U. Lüning

Sonstige Tätigkeiten

April 2004 – März 2007 Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Otto-Diels-Institut für
Organische Chemie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Kiel, 21. März 2007

Jörg Taubitz

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Die Arbeit wurde nicht an anderer Stelle eingereicht. Einen Promotionstermin habe ich bislang noch nicht unternommen.

Kiel 21. März 2007

Jörg Taubitz